1908

# IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI


GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA


## SEZIONE MEDICA


Vol. XV — Anno 1908

ROMA

N. 219 — Corso Umberto I — N. 219

1908

# SEZIONE MEDICA

## Volume XV.

# COLLABORATORI EFFETTIVI

## SEZIONE MEDICA

### Volume XV.

**BACCELLI** prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma.

---

Barberio dott. Michele, Istituto di chimica generale della R. Università di Napoli. Pag. 377.

Bucalossi dott. Alfredo, direttore dei RR. Spedali riuniti di San Miniato. Pag. 280, 320.

Calligaris dott. Giuseppe, assistente nella Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 444, 498.

Calonzi dott. Augusto, aiuto nell' Ospedale Policlinico *Umberto I* di Roma. Pag. 130.

Ciuffini dott. Publio, assistente nell' Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 17, 76.

Contí dott. Andrea, assistente nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Sassari. Pag. 385, 469.

Costantini dott. Fausto, aiuto medico negli Ospedali di Roma. Pag. 235, 267.

Crispolti prof. Carlo, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 116, 186.

Deganello prof. Umberto, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 57, 553.

Ferrai prof. Carlo, direttore dell'Istituto di medicina legale della R. Università di Modena. Pag. 241.

Fonzo dott. G., assistente nell'Istituto di scienze biologiche in Napoli. Pag. 494.

Fortunati prof. Alfredo, incaricato di oftalmojatria nella R. Università di Roma. Pag. 97.

Fulci dott. Francesco, assistente nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pagine 289, 337, 408, 557.

Galletta dott. Vincenzo, Istituto di clinica chirurgica della R. Università di Messina. Pag. 326, 366, 422.

Galli prof. Giovanni, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 49.

Guyot dott. Giov. Gius., aiuto nell' Istituto di patologia generale della R. Università di Bologna. Pag. 303.

Hess dott. W., 1° assistente alla clinica oculistica della Università di Zurigo. Pag. 32.

Jatta prof. Mauro, aiuto nel laboratorio di batteriologia e micrografia, Roma. Pag. 453.

Levi dott. Ettore, clinica medica generale di Firenze. Pag. 433.

Longo dott. Antonino, aiuto preparatore nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 251.

Lucangeli dott. Gian Luca, assistente negli Ospedali di Roma. Pag. 512.

Maragliano dott. Vittorio, assistente all'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova, direttore dello Istituto Röentgenologico degli ospedali civili di Genova. Pag. 525.

Marina prof. Alessandro, libero docente di neuropatologia nella R. Università di Roma. Pag. 193.

Massini dott. Luigi, assistente nell'Istituto di clinica medica generale della R. Università di Genova. Pag. 156.

Mazzini dott. Volpe, tenente medico nel R. Esercito. Pag. 137.

Melchiorri dott. Germano, assistente nell'Istituto di clinica e patologia medica dell'Università di Camerino. Pag. 14.

Mingazzini prof. Giovanni, direttore della Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 97.

Panegrossi dott. Giuseppe, aiuto nella Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma, medico primario degli ospedali. Pag. 206.

Piazza dott. Angelo, aiuto nella Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 218.

Pozzilli dott. Pericle, aiuto nel R. Spedale della Misericordia di Grosseto. Pag. 357.

Ricci dott. Romeo, aiuto di chimica e microscopia clinica nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma, aiuto medico negli Ospedali di Roma. Pag. 84, 165.

Schupfer prof. Ferruccio, direttore dell'Istituto di patologia medica dimostrativa in Firenze. Pag. 477, 525.

Sereni prof. Samuele, assistente nel Laboratorio di istologia e fisiologia generale della R. Università di Roma. Pag. 145.

Sotti dott. Guido, aiuto nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Pisa. Pag. 1.

Tomasselli dott. Andrea, assistente nell'Istituto di clinica medica generale della R. Università di Catania. Pag. 275.

Torri dott. Odoacre, assistente e libero docente nell'Istituto di patologia medica nella R. Università di Pisa. Pag. 35.

---

Anno XV. Roma, gennaio 1908 Vol. XV-M. (fasc. 1).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal prof. A. CESARIS DEMEL

## Della insufficenza capsulare acuta in rapporto a malattie acute o croniche delle ghiandole surrenali

per il dottor GUIDO SOTTI, aiuto.

La rarità del caso, la gravità dell'esito, la fenomenologia clinica complessa ed oscura m'inducono a rendere nota un'osservazione anatomo-patologica di non dubbio interesse.

Interesse clinico ed anatomo-patologico: clinico per l'eccezionale patogenesi della malattia (lo studio del caso non ha permesso di poter concludere in modo sicuro nei riguardi della eziologia), per la rapidità del decorso e per la gravità dei sintomi; anatomo-patologico per la sede, la natura e l'estensione della lesione anatomica, e per alcuni fatti messi in luce soltanto col completo esame istologico, che ci permettono di darci ragione del modo in cui la malattia insorse e della maniera nella quale in seguito ebbe a svolgersi.

L'interesse dell'osservazione è più che altro dovuto a questi fatti che non alla lesione macroscopica rilevata al tavolo anatomico, la quale, se non frequentemente, pure fu altre volte vista ed illustrata.

La storia clinica è brevissima, il quadro clinico essendosi svolto in brevissimo tempo, nè essendosi potuto, nei pochi giorni di osservazione nell'ospedale, per il rapido e progressivo aggravamento dei sintomi istituire speciali indagini, che del resto ben difficilmente avrebbero potuto illuminare la diagnosi.

Ecco per sommi capi la storia clinica: R... S..., di anni 24, contadino. Nessun precedente anamnestico: non sifilide, non alcoolismo nè malaria. Nessuna malattia pregressa, ereditarietà diretta e collaterale negativa. Improvvisamente, mentre inten-

deva ai lavori della mietitura, dopo di essere rimasto per parecchie ore esposto al sole, fu colto da violenti dolori alla regione addominale, tali che dovette immediatamente tralasciare il lavoro, nè gli fu più possibile di ritornare a casa per la grande debolezza accompagnata da senso di vertigine e cefalea.

Attribuita l'insorgenza di questi fenomeni ad un colpo di sole, fu curato con applicazioni fredde al capo e con purganti senza che ne avesse beneficio alcuno, anzi dopo alcune ore, durante le quali era rimasto in uno stato di quasi completa incoscienza, incominciarono a presentarsi dei conati di vomito con reiezione degli alimenti. Nei primi tre giorni rimase sempre in queste condizioni; senza febbre, cefalea intensa, grave prostrazione di forze, alvo diarroico in seguito ai ripetuti purganti, vomito e singhiozzo frequentissimi.

Fu consigliato il trasporto all'ospedale, dove in presenza di un intenso timpanismo addominale, di un polso piccolo e frequente, del vomito persistente, della intrattabilità dell'addome, la cui palpazione riusciva sempre dolorosissima, si pensò ad una peritonite acuta.

Persistevano le nausee ed i vomiti così che era impossibile l'ingestione di qualsiasi alimento, e la grave prostrazione delle forze e lo stato soporoso. Spontaneamente il ventre era affatto indolente, la cute e le mucose pallide, la diuresi regolare e nelle urine nulla di abnorme.

In queste condizioni presso a che immutate e non modificate dalle varie cure tentate rimase altri 4 giorni dopo il suo accoglimento all'ospedale, quindi lo stato del paziente andò progressivamente e sempre più aggravandosi.

All'estrema debolezza generale, al vomito ed al singhiozzo incoercibili si aggiunse una cefalea intensa accompagnata da delirio, il polso cominciò a farsi anche più piccolo, appena percettibile, quasi filiforme (140-150 pulsazioni), le respirazioni brevi e superficiali, la pupilla dilatata e non più reagente allo stimolo luminoso ed all'accomodazione, i toni del cuore deboli ed oscuri. E dopo poche ore di questo stato comatoso sopravenne la morte 8 giorni dopo la comparsa dei primi sintomi.

Sommariamente riferisco il reperto dell'autopsia, eseguita una ventina d'ore dopo il decesso. Rigidità cadaverica ancora persistente, nulla di notevole alla calotta cranica nè alla dura madre. Pie meningi distese, congeste, bene svolgibili, sottili, trasparenti, non presentano alcun fatto degno di nota. Ventricoli laterali dilatati, con poco liquido limpido. Polmoni espansi liberi da aderenze, edema ipostatico alle basi, ghiandole all'ilo appena visibili, antracotiche. Sacco pericardico vuoto, cuore in diastole flaccido, nulla agli orifici nè alle valvole. Aorta piccola, intima levigata. Addome disteso, anse intestinali meteoritiche: non esiste liquido nel cavo del piccolo bacino. Milza di volume normale, evidente l'apparato follicolare. Reni congesti, normali i rapporti fra sostanza corticale e midollare. Nulla di notevole allo stomaco, nè all'intestino.

In corrispondenza della ghiandola surrenale di sinistra si osserva una massa nodulare della grossezza di un uovo di piccione, di un colorito rosso intenso consistente; alla superficie di taglio non si riconosce più la struttura della ghiandola.

La ghiandola surrenale di destra non è aumentata di volume, è sottile, di consistenza fibrosa, lo strato corticale è molto ridotto, fortemente pigmentato. La ghiandola non presenta l'ordinario rammollimento centrale.

La compattezza del tessuto, la forma nettamente nodulare, il colorito rosso oscuro a primo aspetto facevano pensare ad una forma neoplastica e precisamente ad uno struma surrenale in cui si fossero verificate delle emorragie, le quali, come è noto, si presentano non infrequentemente nei tumori di origine surrenale anche nei nodi di ripetizione. D'altra parte contrastava con l'ipotesi di un neoplasma, i limiti molto netti della lesione, ma più che tutto il decorso della malattia svoltasi

con grande rapidità dopo di essersi iniziata con una specie di ictus, che deponeva piuttosto per una lesione del sistema vascolare.

Ed ammessa questa ipotesi, di quale alterazione trattavasi?

Eravamo di fronte ad un vero e proprio infarto emorragico della ghiandola conseguente a trombosi delle vene capsulari, o non piuttosto ad una cisti ematica, ad un ematoma già organizzato od in via di organizzazione? Non era pertanto possibile, alla stregua dei dati macroscopici raccolti, stabilire con assoluta certezza la natura e l'estensione del processo. L'esame istologico soltanto poteva permettere una diagnosi indubbia, e per questo si prelevarono dei frammenti presi in punti diversi, fissati nei comuni liquidi fissatori e trattati con vari metodi che non è qui il caso di ricordare.

Con l'esame istologico si potè stabilire trattarsi veramente di un ematoma per la massima parte pericapsulare.

Il sangue stravasato è contenuto in una guaina connettivale fibrosa, risultante di un tessuto connettivo fibrillare ricco di nuclei.

In piccola parte il sangue stravasato, rotta la capsula fibrosa della surrenale è penetrato nel parenchima ghiandolare, comprimendo e spostando il tessuto in maniera che il polo inferiore della capsula è quasi interamente scomparso o per meglio dire ridotto ad una esilissima benderella dove più non si riconosce la zona fascicolata e la reticolare, ma soltanto alcune arcate della zona glomerulare, notevolmente ridotte con nuclei fortemente tingibili, apparentemente aumentati di numero ed addossati per la cospicua atrofia del protoplasma, che si lascia tingere con difficoltà con le ordinarie sostanze coloranti.

Eccettuati questi segni di atrofia della zona glomerulare del polo inferiore della ghiandola surrenale sinistra, in questo tratto immediatamente sottoposto allo stravaso sanguigno, non si notano altre lesioni, non focolai infiammatorî nè fatti di reazione connettivale, non cellule globulifere nè pigmentifere.

E questo fatto è anche importante per interpretare lo svolgimento della lesione perchè ci indica che lo spandimento sanguigno, l'infiltrazione emorragica endocapsulare avvenne solo più tardi, e senza distruggerla completamente, in un tratto di ghiandola non ancora leso dallo stravaso extracapsulare.

Le alterazioni più gravi si osservano nella porzione mediana della ghiandola e al polo superiore. Quivi è colpita tanto la zona corticale quanto la midollare e si possono seguire sulle varie sezioni le diverse fasi degenerative del tessuto, dalla semplice atrofia alla degenerazione vacuolare, alla necrosi. Con un debole ingrandimento è facile riconoscere subito il tessuto necrotico che si colora in rosa pallido con l'eosina, non uniformemente però perchè la necrosi non è così completa da aversi la colorazione diffusa del tessuto: i nuclei sono quasi in totalità scomparsi o in fase picnotica, i loro detriti e frammenti sono spostati verso la periferia delle cellule e nel tessuto interstiziale. Le cellule però sono ancora bene distinte fra di loro e conservano la loro disposizione ad arcata ed a cordoni caratteristica, così che sono sempre riconoscibili le varie zone tanto della sostanza corticale e la sostanza midollare.

In pochissimi punti e su di uno scarso numero di sezioni in mezzo ad un tessuto che presenta i suoi elementi nella quasi totalità alteratî nella forma e nei ca-

ratteri tintoriali, si osservano rare zolle di ghiandola ancora discretamente conservate. In questi tratti vedonsi, per esempio le cellule della zona glomerulare disposte come di norma ad arcate, senonchè l'aspetto arciforme è reso anche più evidente dalla notevole riduzione degli elementi, riduzione che colpisce tanto il protoplasma quanto il nucleo e che si fa palese oltre che per la modificata forma delle cellule, per la proprietà di tingersi in maniera diversa dalla normale: infatti il protoplasma ha un aspetto più chiaro che non normalmente e prende con molta difficoltà i colori acidi di anilina, i nuclei invece si colorano intensamente ed omogeneamente con le consuete sostanze coloranti di guisa che non è possibile distinguervi filamenti cromatici; sono costituiti da un ammasso granuloso fortemente tingibile, di forma irregolare, prevalentemente rotondeggiante. Ora come è noto nella zona glomerulare esistono di norma nuclei diversamente colorati, chiari ed oscuri, ma i primi sono più numerosi dei secondi; questi però mai assumono così intensamente ed elettivamente le comuni sostanze coloranti dei nuclei.

E' evidente che queste modificazioni del protoplasma e del nucleo sono l'indice di un processo degenerativo, che per i suoi caratteri deve definirsi per una atrofia da compressione dovuta con ogni probabilità, più che allo stravaso endocapsulare, all'ematoma pericapsulare.

Le stesse note di atrofia, che siamo venuti descrivendo nelle scarse isole di tessuto della zona glomerulare risparmiate dal processo necrotico, le troviamo nella zona fascicolata, e di questa prevalentemente nella porzione spugnosa di Guieysse.

Anche qui le cellule sono ridotte di volume, il loro contorno non è netto, la forma non più schiettamente cubica o poligonale ma quasi rotondeggiante, il protoplasma chiaro con numerosi vacuoli, i nuclei fortemente tingibili e di forma irregolare.

Con l'esame di numerose sezioni si osserva che nella zona reticolata, tanto nelle parti in cui il processo è arrivato alla fase terminale della necrosi del tessuto, come in quelle in cui la nota degenerativa è rappresentata soltanto da modificazioni di forma, di volume e di tingibilità delle cellule, cioè dalla semplice atrofia, l'ordinaria quantità di pigmento contenuta nelle cellule non è aumentata.

Sui limiti dello stravaso endocapsulare ed in vicinanza della capsula della ghiandola, esistono numerose cellule cariche di pigmento ematico, le quali, trattate con ferrociamuro potassico ed acido cloridrico, dànno la caratteristica reazione del bleu di Prussia.

Per quanto riguarda la sostanza midollare è impossibile distinguere i limiti delle cellule, la loro forma è irregolarmente cilindrica, il nucleo è generalmente andato distrutto ed i pochi nuclei che ancora si lasciano colorare sono in una avanzata fase picnotica.

Rappresenta questa quasi totale scomparsa della sostanza midollare un fatto avvenuto *intra vitam*, ovvero è la conseguenza di un fenomeno cadaverico comune a verificarsi? Non è possibile escludere che abbiano contribuito a questo disfacimento della sostanza corticale anche fenomeni putrefattivi avvenuti *post mortem*, però lo stato di conservazione delle rimanenti parti della capsula e la facile colorabilità di alcune, malgrado la grave alterazione, rendono più probabile la supposizione che la distruzione della sostanza midollare sia da considerarsi come avvenuta durante la vita.

Devo infine ricordare che nella sostanza midollare, anche là dove più grave apparisce la necrosi delle cellule, si osservano degli accumuli di elementi piccoli, rotondi, bene conservati, fortemente tingibili con l'ematossilina, che potrebbero essere interpretati per focolai di infiltrazione parvicellulare.

Il fatto però dell'essersi trovati questi accumuli di elementi soltanto in questo tratto, e in forma schiettamente nodulare, la scarsità del loro protoplasma, la loro distribuzione irregolare nella midollare, non in rapporto coi vasi, come avviene ordinariamente per i focolai infiammatori, fanno interpretare questi noduli come accumuli linfoidi. Questi accumuli si trovano anche normalmente nella zona midollare delle ghiandole surrenali, come evidentemente dimostrarono Hultgren ed Anderson (55), Guieysse (56), ecc.

Nel mio caso era del massimo interesse lo stabilire se si trattasse di focolai infiammatori anzichè di accumuli linfoidi, poichè nella prima ipotesi si sarebbe imposta la diagnosi di surrenalite acuta conseguente o concomitante ad uno stravaso endocapsulare e ad un ematoma perighiandolare. Ma per le sovra esposte ragioni mi credo autorizzato ad escludere con assoluta certezza un processo infiammatorio.

Posso altresì escludere sulla stregua dell'esame istologico che lo spandimento emorragico della ghiandola surrenale sinistra tragga la sua origine da una lesione dei vasi surrenali.

Come è noto, la capsula surrenale è molto ricca di vasi, sia arteriosi che venosi. Tre sono le arterie surrenali: la superiore, che nasce dalla diaframmatica inferiore e si distribuisce al margine superiore della ghiandola o alla sua faccia anteriore; la media che deriva dalla faccia laterale dell'aorta addominale e si ramifica sulle due faccie dopo di aver dati alcuni rami che finiscono direttamente nella midollare; la inferiore infine che origina dalla renale e si distribuisce al polo inferiore della ghiandola. Le venule sboccano nella grossa vena centrale che, dopo aver attraversato l'organo, finisce a sinistra nella vena renale, a destra nella cava inferiore.

Lo stravaso emorragico limitato al polo inferiore della ghiandola si sarebbe potuto spiegare con la rottura di qualche ramuscolo parenchimale, dell'arteria surrenale inferiore, ovvero con la rottura o la trombosi delle venule surrenali.

Nelle numerose sezioni esaminate, non si osserva alcuna lesione dell'apparato vascolare sia arterioso che venoso, ed i preparati colorati col metodo di Weigert e di Unna Tänzer non dimostrano alcuna modificazione dell'elemento elastico, per cui resta accertato che lo stravaso emorragico nel parenchima ghiandolare non è in relazione con una alterazione del sistema vascolare intrinseco della ghiandola stessa, ma conseguente all'ematoma extracapsulare ed alla rottura della guaina connettivale della ghiandola.

I vasi venosi sono distesi da una moderata quantità di sangue; i globuli rossi sono di forma regolare e bene colorabili. Il tessuto connettivo della ghiandola non è aumentato; è costituito da esilissime fibrille con nuclei sottili di forma allungata.

Nei preparati allestiti col metodo Marchi per la dimostrazione del grasso (il grasso è un costituente normale sia delle cellule glomerulari, come pure delle spugnose e delle reticolari), i granuli osmioriduttori non appaiono in maggior numero, nè la loro forma e distribuzione è alterata.

Il sangue stravasato, tanto quello nell'interno della ghiandola, come quello che costituisce l'ematoma pericapsulare, ha subìto delle metamorfosi regressive; delle emazie più non restano che le ombre, i contorni, ed i globuli bianchi presentano evidenti note degenerative, i loro nuclei sono frammentati ed intensamente colorati, le granulazioni del loro protoplasma non sono più riconoscibili, colorandosi omogeneamente e diffusamente con l'eosina.

Tanto nella massa dell'ematoma, come verso la periferia e la capsula, si vedono numerosissime cellule globulifere e pigmentifere cariche di globuli rossi e di pigmento ematico, le quali, trattate con ferrocianuro potassico ed acido cloridrico, dànno la reazione del bleu di Prussia. In mezzo al sangue stravasato sono filamenti di fibrina e qualche fibrilla connettivale derivata dalla capsula, ed in prossimità di questa alcuni piccoli focolai di infiltrazione parvicellulare con rare cellule plasmatiche e numerose cellule granulose (Mastzellen).

Oltre a questi elementi, si trovano nelle maglie del tessuto in cui è avvenuto lo stravaso numerosi elementi nervosi costituiti da fibre simpatiche e da cellule gangliari. Alcuni di questi elementi sono dissociati dalla emorragia; altri invece, raggruppati, presentano i segni dell'atrofia da compressione.

Così le cellule gangliari in alcuni punti sono raggrinzate, ridotte di volume, deformate, di maniera che assumono frequentemente un aspetto globoso, granuloso. Detta apparenza granulosa è resa anche più evidente dall'intensa cromatolisi e per essere il nucleo spostato alla periferia; dove l'alterazione è più grave, la cellula gangliare perde anche l'aspetto granuloso, ed in questi punti si potrebbe parlare di una vera e propria degenerazione vitrea.

L'ordinario pigmento è di poco aumentato; alcune rare cellule però ne contengono in quantità molto superiore alla normale. Col metodo di Nissl, tutti questi fenomeni di atrofia pigmentaria e di cromatolisi risultano della massima evidenza.

Come è avvenuto lo spandimento sanguigno e quale il suo momento eziologico? Al secondo quesito mi propongo di rispondere più avanti, ricordando qualche caso consimile che trovo ricordato nella letteratura; al primo resta difficile di dare una risposta esauriente, non essendosi trovata nelle numerose sezioni esaminate alcuna alterazione vascolare che potesse spiegarlo. Devesi tuttavia ritenere, con fondamento di probabilità, che la emorragia sia avvenuta per rexin di qualche vaso venoso perisurrenale.

Ho ricercato, in numerosi preparati e con parecchi metodi sulle sezioni, se esistessero nell'ematoma o nella ghiandola dei bacteri: il risultato di questa indagine fu completamente negativo.

Le alterazioni trovate nelle fibre e nelle cellule gangliari comprese nello stravaso, fibre e cellule certamente in dipendenza del plesso surrenale, che, come si sa, è costituito in parte da fibre emananti dal corno esterno del ganglio semilunare, rendevano interessante anche l'esame di questo ganglio, che tanto facilmente partecipa ai processi morbosi che interessano la ghiandola surrenale (Laignel-Lavastine) (1). Macroscopicamente il ganglio era facilmente riconoscibile, di un colorito rosso mattone e piuttosto consistente.

Per non incorrere in inutili ripetizioni, ricordo che anche nel ganglio semilunare sono evidenti i fatti di cromatolisi e di atrofia pigmentaria più avanti descritti nel

plesso surrenale; qui inoltre esiste un aumento notevole del connettivo che sostituisce in parte le cellule gangliari ed una cospicua dilatazione dei vasi.

Ho voluto estendere la ricerca anche alla ghiandola surrenale dell'altro lato, nell'intendimento di vedere se alla lesione quasi totale della capsula di sinistra facesse riscontro, come la indagine sperimentale ha assodato, una ipertrofia compensatrice della ghiandola simmetrica (Pettit (2), Stilling (3), Oppenheim (4), Mattei (5), ecc.). Tanto più che questa macroscopicamente non era ingrossata, bensì presentava una maggiore consistenza e compattezza ed una più intensa pigmentazione della normale.

Con l'esame microscopico si osserva, a piccolo ingrandimento, che la capsula fibrosa della ghiandola è notevolmente ingrossata, ed anzichè risultare, come nella capsula normale di esili fibrille connettivali, ricche di nuclei di forma allungata (fibrille che poi si irradiano alla loggia adiposa surrenale ed alla zona glomerulare), consta di un connettivo fibroide fascicolato, povero di nuclei, quasi ialino. Tra i fasci di questo connettivo decorrono dei piccoli vasi venosi ed alcune arteriole, le cui pareti, in rapporto al lume del vaso, sono certamente ingrossate.

I rapporti fra le due sostanze non sono alterati; la zona pigmentaria sembra però rispettivamente più sviluppata.

Dall'esame comparativo di altre capsule di individui della stessa età si comprende che questo aumento non è reale, ma è l'esponente di un processo di atrofia che ha in diversa maniera colpito le varie zone.

Qua e là nella capsula, come del resto anche nella sostanza glomerulare si osservano accumuli di piccole cellule rotonde, e di cellule plasmatiche e granulose.

Dalla capsula si propagano nel parenchima della ghiandola, nella zona glomerulare, delle fibre connettivali che schiacciano le anse glomerulari, le quali sono più piccole e meno numerose che normalmente, mentre i nuclei sono più fortemente tingibili. Il contenuto grassoso e di pigmento della zona glomerulare è pure aumentato.

La proliferazione connettivale della zona glomerulare non si estende alla fascicolata i cui elementi pertanto non sono modificati come quelli della glomerulare, e questo reperto ci giustifica l'apparente ingrandimento della zona del pigmento in confronto della glomerulare. I blocchetti adiposi della zona fascicolata sono più numerosi, più grossi e tendono a confluire e fondersi insieme.

In alcune cellule della zona fascicolata i nuclei sono in attiva fase di riproduzione amitotica, ed alcune, in cui questa riproduzione è già avvenuta, hanno parecchi nuclei. Sul significato di queste cellule dovremo ritornare più tardi.

Proseguendo l'esame a piccolo ingrandimento, verso la parte midollare si osserva una cospicua sclerosi della vena centrale che presenta un notevole ispessimento dello strato muscolare con aumento di tessuto elastico. Anche il tessuto perivascolare è sclerotico e da questo si irradiano nella sostanza midollare numerosi sepimenti connettivali che ne dissociano gli elementi talora anche sostituendosi ad essi.

A completare l'indagine istologica, quantunque con l'attento esame macroscopico non si rilevasse alcuna anomala pigmentazione, ho esaminati alcuni pezzetti di pelle presi alla regione mammaria ed alla radice interna della coscia per vedere se vi esistevano melanociti.

Anche questa ricerca fu completamente negativa.

Dai fatti che sono venuto finora esponendo, sulla descrizione di alcuni dei quali ho dovuto maggiormente diffondermi data la rarità di consimili reperti, si può riassumere un quadro anatomo-istologico in questi termini: Atrofia e necrosi della ghiandola surrenale di sinistra da ematoma pericapsulare per probabile rottura di un vaso venoso del connettivo adiposo perisurrenale. Consecutiva infiltrazione emorragica del parenchima ghiandolare ed atrofia da compressione. Atrofia e sclerosi del plesso surrenale e del ganglio semilunare sinistro. Atrofia totale della ghiandola surrenale destra, con sclerosi glomerulare consecutiva a perisurrenalite ed atrofia sclerotica midollare per flebite sclerosante della vena centrale.

Trova pertanto chiara spiegazione con questo quadro anatomo-istologico la complessa ed oscura fenomenologia clinica, i vomiti incoercibili, i disturbi intestinali dei primi giorni, la miastenia grave, l'ipotensione arteriosa, la piccolezza e la sfuggevolezza del polso, la prostrazione di forze ed infine la rapida morte in coma con sintomi prevalentemente pseudo-peritoneali.

Al quadro anatomo-istologico corrisponde la sindrome di una insufficenza surrenale acuta. Si potrebbe anche pensare in questo caso ad una malattia di Addison, o meglio ad una forma frusta di malattia di Addison per l'assenza della melanodermia.

Siccome però la base anatomica di questa sindrome addisoniana sarebbe sempre l'ematoma perighiandolare con distruzione parziale dell'organo da un lato, e l'atrofia da compressione di cellule del sistema cromaffine, la sclerosi del simpatico e l'atrofia totale della ghiandola del lato opposto, a me pare che sia più giustificato di parlare, date le nostre cognizioni di fisiopatologia, di insufficenza surrenale acuta.

Le osservazioni di sindromi addisoniane o meglio di insufficenza capsulare in questi ultimi anni si sono moltiplicate e tra le cause più frequenti invocate a spiegarle sono le emorragie e l'atrofia.

Varie sono le forme anatomiche delle emorragie: così furono descritti infarti emorragici, emorragie puntiformi, ematomi di diversa grandezza e si cercò di spiegarle coi traumatismi — Pawlik (6) — con la trombosi delle vene surrenali — Klebs (7), Parrot (8), Droubaix (9), Hanau (10), Arnaud (11), Simmonds (12), Karakascheff (13); — con la diatesi emorragica — Nebou (14), Loeper (15), Riviere (16), Andrews (22), Talbot (17), Garrot et Drysdale (23); — con l'embolia bacterica dei capillari — Simmonds (12), Talbot (17), Kaufmann (18), Leconte (19); — con malattie infettive — Sicard (20), Oppenheim e Loeper (26). — A seconda del decorso clinico delle emorragie si distingue una forma acuta, subacuta e cronica, e tenuto conto della fenomenoogia clinica e della prevalenza dell'uno o dell'altro gruppo di sintomi ovvero del momento eziologico si distingue una forma convulsiva frequente nei bambini — Blaker e Bailey (21), Andrews (22), ecc. —; una forma peritoneale che simula la peritonite e l'ematocele — Moisseret, Mattei (24), Hervey, Friedler (25), Arnaud (11) —; una forma apoplettica con morte improvvisa o molto rapida — Mattei (24); — una forma purpurica, e questa non nel senso in cui la intese Nebou che cioè possa essere causa di porpora ma legata e dipendente da quelle stesse cause tossiche infettive da cui dipende certamente la porpora emorragica — Loeper (15), Vollbracht, Ber-

nard (27) —; ed una forma pseudomeningitica — Sergent (28). — Infine l'ematoma di un grado cospicuo può decorrere oltre che con la fenomenologia di una insufficenza capsulare con quella di tumore retroperitoneale come nel caso operato e descritto da Pawlik. Va ricordato inoltre il caso illustrato da Boppe (59), nel quale si ebbe una sintomatologia simulante completamente una appendicite in seguito alla emorragia in un nodulo sarcomatoso della ghiandola surrenale di un giovane soldato che soffriva da qualche tempo di dolori addominali.

Anche le atrofie delle ghiandole surrenali possono dare una sintomatologia di insufficienza capsulare, e alcuni anni or sono il Roloff (29), in un accurato lavoro e con una diligente ricerca, ha potuto raccogliere dodici osservazioni, alle quali ne aggiunse una personale, in cui il morbo di Addison viene attribuito ad un processo di atrofia delle ghiandole surrenali.

Nel 1902 Simmonds (30) raccolse altre undici osservazioni consimili, portando un contributo personale di altri due casi.

Bisogna però tener conto che fra queste venticinque osservazioni ve ne sono alcune certamente incomplete per non essersi fatto l'esame microscopico: così dicasi delle osservazioni di Goodharth-Eastes (31), di Davy (32), di Hebb (33) (in cui si parla anche di mancanza dello strato midollare), di Coupland (34), di Barlow (35), di Guttmann (36), di Senator (37), e della seconda osservazione riferita da Legg (38).

Dei rimanenti casi, in quello di Saundby (39) riferentesi ad una ragazza di 18 anni in cui l'atrofia delle ghiandole surrenali non è accompagnata da alcun fatto infiammatorio, nè si parla, nella descrizione del reperto istologico, di aumento del connettivo, resta dubbio se non si tratti di una vera e propria aplasia congenita anzichè di una atrofia.

Così pure nella osservazione di Monti (40) che si riferisce ad un ragazzo di 10 anni, devesi osservare che esisteva una agenesia completa della ghiandola surrenale destra per mancanza dei vasi surrenali, e che la ghiandola omologa presentava una gravissima infiammazione interstiziale con ispessimento della capsula, sclerosi dei vasi, atrofia e degenerazione degli elementi parenchimali e quasi completa scomparsa dello strato midollare.

Nella prima osservazione di Simmonds (42) pure l'atrofia è legata ad un processo infiammatorio, e nella seconda si descrive, oltre che una sclerosi di alto grado, lesioni ateromatose dell'arteria surrenale.

Nel caso di Goodhart (43), oltre che l'atrofia del parenchima, si ha la sclerosi fibrosa del ganglio semilunare, ed in quello di Hadden (44) un ispessimento della capsula fibrosa e nel ganglio semilunare focolai infiammatorî ed accumuli di pigmento.

Gli altri casi di atrofia capsulare accompagnati da sindromi addisoniane o da insufficienza surrenale appartengono ad Ewald (45), due a Bramwell (46), a Nixon (47), a Kaufmann (48), due a Foà (49), a Backhaus (50), ad Hansemann, ad Orth e due a Karakascheff.

Nel primo dei due casi di Foà, trattavasi di un individuo di 50 anni, certamente sifilitico, cirrotico e con melanodermia, esisteva una atrofia pigmentaria di alto grado; nel secondo trattavasi di un individuo con melanodermia, epatite interstiziale e carcinoma epatico; l'atrofia delle ghiandole surrenali non è legata ad alcun

fatto infiammatorio, le cellule sono più piccole di quanto di norma non siano, ed in parte necrosate; non è fatta parola, in questo secondo caso, di neoformazione connettivale, di aumento o di sclerosi del tessuto connettivo, ed in nessuno dei due casi si accenna ad alterazioni del simpatico.

Anche nei due casi riferiti da Karakascheff, l'esame del plesso celiaco non dimostra fenomeni degenerativi; nel primo, l'esame istologico prova l'esistenza di accumuli di cellule rotonde e di linfociti, di ispessimento della capsula della ghiandola, di replezione dei vasi, di atrofia delle cellule con accumulo di pigmento ematico; nel secondo fenomeni di atrofia e di degenerazione con infiltrazione di cellule rotonde e di leucociti.

Di altri due casi di atrofia delle ghiandole surrenali si occupa Karakascheff nel suo interessante lavoro; l'uno riguarda una bambina di cinque mesi in cui l'atrofia delle surrenali era l'esito di antiche emorragie della sostanza midollare; l'altro una donna di 69 anni nella quale l'atrofia del parenchima era la conseguenza di una nfiammazione specifica tubercolare.

Nella osservazione di Hansemann viene descritta un'atrofia delle ghiandole con ispessimento della capsula, mancanza assoluta della zona corticale, e nel tessuto connettivo reticolare aumentato esistono grosse cellule con pigmento simili alle grandi cellule interstiziali del testicolo; in pochi punti infiltrazione parvicellulare, in nessuno neoformazione connettivale in notevole grado. In altri termini qui si ha un lieve processo infiammatorio ed una aplasia della sostanza corticale che l'A. afferma non potersi interpretare come congenita.

Un processo infiammatorio molto diffuso descrive Orth (41) nel suo caso che concerne un uomo di 39 anni. In questo, con l'esame microscopico, si accerta la quasi completa scomparsa della sostanza corticale, con numerosi accumuli di cellule rotonde nella corticale e nella midollare, un forte aumento del pigmento nel ganglio celiaco, il quale mostra degli ispessimenti nodulari di connettivo con cellule giganti.

Dalle osservazioni che ho cercato di riassumere con la maggiore brevità, appare evidente che in molti dei casi in cui una sindrome addisoniana o di insufficienza surrenale fu riferita ad una atrofia delle ghiandole surrenali, l'atrofia ripeteva frequentemente la sua origine da fatti infiammatorî della capsula della ghiandola e della ghiandola stessa, interessando indifferentemente la sostanza corticale o la midollare, ed in parecchi coesistevano alterazioni del simpatico.

Non è ora il caso di discutere se una sindrome addisoniana o di insufficenza capsulare sia piuttosto legata ad una lesione delle ghiandole ovvero del sistema cromaffine e del simpatico. Esistono osservazioni di malattia di Addison e di insufficenza surrenale senza lesioni delle capsule — Wiesel (57); — come pure non sempre a lesioni del simpatico si accompagna una sindrome addisoniana. Inoltre si può ricordare che nelle osservazioni di Hadden, Monti, Roloff, Hansemann, ecc., ora ricordati, i gangli simpatici erano normali.

Nel caso da me osservato coesisteva una alterazione del plesso soprarenale e del ganglio semilunare e di entrambi le capsule surrenali.

Nella sinistra una atrofia da compressione con gravi fatti degenerativi delle cellule causata da un ematoma perisurrenale; nella destra un processo di atrofia di

alto grado provocata da una causa ben diversa e più antica: la sclerosi della zona glomerulare di origine capsulare consecutiva ad un processo di perisurrenalite; la sclerosi della sostanza midollare di origine vascolare consecutiva ad un processo di flebosclerosi.

E' interessante in questo caso il fatto che mentre la ghiandola surrenale di destra presenta cospicue note di un processo infiammatorio di antica data, la surrenale di sinistra è completamente risparmiata da un processo di infiammazione interstiziale.

Infine i caratteri di una infiammazione che prende il suo punto di origine dalla capsula della ghiandola, ritrovati con l'esame istologico della surrenale destra, escludono l'ipotesi che possa trattarsi di una aplasia congenita della ghiandola stessa.

Quale fattore eziologico possiamo noi invocare a spiegazione di questa surrenalite cronica sclerosante? Non l'età, non la sifilide, non malattie infettive pregresse che sono assolutamente escluse dall'anamnesi del paziente e dalla mancanza di lesioni anatomiche sifilitiche in altri organi. Potrebbe forse rappresentare l'esito di una antica emorragia della capsula, che noi sappiamo non infrequenti nei neonati e che in dati casi possono anche guarire. La terza osservazione di Karakascheff dimostra questa possibilità. Noi però non abbiamo dati sufficienti per affermare in qualsiasi guisa una tale ipotesi.

A determinare l'esplosione della insufficenza capsulare, della cachessia soprarenale, come la definisce Ziegler, intervenne improvvisamente l'emorragia nella regione soprarenale di sinistra con compressione ed atrofia di numerosi rami del simpatico, ed atrofia e necrosi della ghiandola stessa.

Più sopra parlando del reperto istologico offerto dalla ghiandola soprarenale di destra ho accennato ad alcune cellule della zona fascicolata in attiva fase di riproduzione amitotica, che presentavano numerosi nuclei fortemente tingibili. Rappresentano queste forme cellulari uno sforzo compensatorio della ghiandola superstite alla distruzione della omologa?

La sclerosi connettivale centrale e periferica, i molteplici focolai infiammatorî, le evidenti note di atrofia e di degenerazione nelle varie zone, mi fanno escludere senz'altro che dette forme cellulari abbiano un significato compensatore pure conoscendo (gli studi di Simmonds, di Marchetti (52) e di Karakascheff, per citare i più recenti, lo dimostrano) come non sia difficile nelle ghiandole soprarenali lo stabilirsi di un compenso.

D'altra parte noi sappiamo dagli studi del Pilliet (53) come non infrequentemente nelle ghiandole soprarenali in atrofia si trova che le cellule della sostanza fascicolata esaltano la loro funzione adipogenica e riproduttrice.

Le cause di questi fenomeni non sono note, nè a spiegarle è certamente sufficente l'ipotesi avanzata dal Pilliet che sieno la risultante dell'irritazione provocata dai detriti delle cellule vicine andate distrutte.

Quale il momento eziologico dell'ematoma pericapsulare?

Anche di questo la causa ci sfugge, nè ci è possibile sui dati che abbiamo raccolti definirne con precisione l'origine, come del resto non fu possibile di stabilire con l'esame istologico se l'ematoma fosse o no dovuto alla rottura di qualche vena decorrente nel connettivo adiposo perisurrenale.

La causa resta pertanto oscura; non si può escludere però, dato lo svolgersi dei primi sintomi e dalla maniera stessa in cui questi vennero riferiti che la causa vada ricercata nella prolungata insolazione, durante una grave fatica, a cui fu per parecchie ore esposto il paziente. La fenomenologia prevalentemente cerebrale presentata nei primi momenti dal paziente deporrebbe per questa ipotesi, che dobbiamo però circondare di molte riserve essendosi altre volte constatato (Sergent) (28) in seguito a lesioni delle ghiandole surrenali dei sintomi meningitici.

Concludendo, il caso da me osservato porta un nuovo contributo alla conoscenza delle lesioni anatomiche che da sole o col concorso di altre precedenti o concomitanti possono condurre alla complessa e molte volte oscura sindrome della insufficenza surrenale acuta.

Dimostra inoltre e conferma come possano esistere alterazioni anche gravi unilaterali delle ghiandole soprarenali e del simpatico che decorrono cronicamente senza dare alcun sintomo, probabilmente per lo stabilirsi di una funzione vicaria sufficente.

Dimostra altresì che se per una causa occasionale quale si voglia venga a mancare questa funzione compensatrice, non tardano a manifestarsi gravi sintomi che conducono rapidamente e necessariamente ad un esito letale.

## LAVORI CONSULTATI.


1. Laiguel-Lavastine. *Sclérose des ganglions sémilunaires.* Arch. gén. de méd., 1904.
2. Pettit. *Recherches sur les capsules surrénales.* Thèse de Paris, 1896.
3. Stilling. *Sur l'hypertrophie compensatrice des capsules surrénales.* Revue de médecine, 1888, p. 419.

   Id. *Ueber die kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren.* Virchow's Arch., Bd. 118, p. 569.
4. Oppenheim. *Les capsules surrénales.* Thèse de Paris, 1902.
5. Mattei. *Sulla iperplasia compensatoria delle capsule surrenali.* Giorn. della R. Accademia di medicina. Torino, XXXIV. p. 127, 1871.
6. Pawlik. *Casuisticher Beiträg zur Diagnose und Therapie der Geschwülsteder Nierengegend.* Arch. f. Klin. Chir., Bd. LIII, p. 589.
7. Klebs. Handbuch der pathol. Anat., Bd. I, p. 566.
8. Parrot. Arch. gén. de méd., 1872, Bd. II, p. 167.
9. Droubaix. *Les hémorragies des capsules surrénales.* Thèse de Paris, 1887.
10. Hanau. Tagebl. der 58. Naturforscher. Vers. Strassburg, 1885, p. 225, citazione Simmonds.
11. Arnaud. *Les hémorragies des capsules surrénales.* Arch. gén. de médecine, p. 1, 1900.
12. Simmonds. *Ueber Nebennierenblutungen.* Virchow's Arch., Bd. 170, p. 242, 1901.
13. Karakascheff. *Beiträge zur pathol. Anat. der Nebennieren.* Ziegler's Beiträge, Bd. XXXVI, p. 401, 1904.
14. Nebon. *Les hémorragies des capsules surrénales.* Thèse de Paris, 1905.
15. Loeper. *Hémorragies surrénales et purpura.* Conférences du mercredi à l'Hôtel-Dieu. Masson édit., 1905.
16. Riviere. *Hemorrhage of adrenals.* Phat. transact. of London, Bd. LIII, Theil 3.
17. Talbot. Ref. Virchow Hirsch. Jahresb., 1900, Bd. II, p. 66.
18. Kaufmann. Lehrb. d. path. Anat., Bd. II, p. 670.
19. Leconte. *Etude sur les hémorragies des capsules surrénales.* Thèse de Paris, 1897.
20. Sicard. *Surrénalite hémorrhagique au cours d'une pneumobacillémie à Friedländer.* Soc. méd. des hôpitaux, 1904.
21. Blaker e Bailey. British med. Journal, 1901, citaz. di Loeper ed Oppenheim. *Manuel des maladies des reins,* ecc. Masson édit., 1906, p. 729.
22. Andrews. Saint-Bartolomew Hospital Records, 1900, vol. XXXVI, p. 207, cit. id., p. 737.
23. Garrod e Drysdale. Citaz. id., p. 737.

24. MATTEI. *Le emorragie delle capsule surrenali.* Lo Sperimentale, 1863, p. 386.

25. FRIEDLER. Arch. der Heilkunde, t. XI, p. 301, 1870.

26. OPPENHEIM e LOEPER. *Lésions des capsules surrénales dans quelques maladies infectieuses aiguës.* Bull. de la Soc. de biol., 1901, e Arch. de méd. expérimentale, 1901.

27. BERNARD. *Surrénalite suraiguë avec insuffisance surrénale.* Soc. méd. des hôpitaux, 1904.

28. SERGENT. *L'insuffisance surrénale aiguë et les maladies infectieuses.* Presse médicale, n. 79, p. 939, 1902.

29. ROLOFF. *Ein Fall von Morbus Addisonii mit Atrophie der Nebennieren.* Ziegler's Beitr., Bd. IX, p. 329, 1891.

30. SIMMONDS. *Ueber Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addison.* Virchow's Arch., Bd. 172, p. 480, 1903.

31. GOODHARTH-EASTES. Transact. of the path. Soc. of London, Bd. XXXVI, p. 346.

32. DAVY. Transact. of the path. Soc. of London, Bd. XXXVI, p. 360.

33. HEBB. The Lancet. Bd. I, p. 8, 1883, citaz. di ROLOFF.

34. COUPLAND. Transact. of the path. Soc. of London, Bd. XXXVI, p. 423.

35. BARLOW. Transact. of the path. Soc. of London, Bd. XXXVI, p. 433.

36. GUTTMANN. Charitè Annalen, 1885, p. 630, citaz. di SIMMONDS.

37. SENATOR. Charitè Annalen, 1885, p. 649, citaz. di SIMMONDS.

38. LEGG. The Lancet, p. 1028, 1885.

39. SAUNDBY. Transact. of the path. Soc. of London, Bd. XXXVI, p. 440.

40. MONTI. Centralblatt für Klin. Med., 1886, p. 108.

41. ORTH. Ein Beitrag zur Pathologie der Nebennieren. Dissert. Göttingen, 1899.

42. SIMMONDS. *Ueber Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addison.* Virchow's Arch., Bd. 172, p. 480, 1903.

43. GOODHART. Transact. of the path. Soc. of London, Bd. XXXIII, p. 340.

44. HADDEN. Transact. of the path. Soc. of London, Bd. XXXVI, p. 436.

45. EWALD. Dermat. Zeitschrift, Bd. I, p. 279.

46. BRAMWELL. British med. Journal, 1897.

47. NIXON. British med. Journal, 1897.

48. KAUFMANN. Lehrb. d. path. Anat., Bd. II, p. 672.

49. FOÀ. *Contribuzione anatomica e sperimentale alla fisiologia patologica delle capsule surrenali.* Accademia reale delle Sc. di Torino, 1900.

ID. Verhandl. d. deutschen Pathol. Gesellschaft in Aachen, 1900, p. 31.

50. BACKHAUS. Münchner med. Wochenschr, 1902, p. 483.

51. HANSEMANN. Berl. Klinische Wochenschr., 1896, p. 296.

52. MARCHETTI. *Ueber eine Degenerationscyste der Nebenniere mit kompesatorische Hipertrophie,* Virchow's Arch., Bd. 172, p. 472.

53. PILLIET. *Etude histologique sur les altérations séniles de la rate, du corps de la thyroïde et de la capsule surrénale.* Arch. de méd. expérim. et de anat. path., 1893, p. 520.

54. DEBOVE-ACHARD-CASTAIGNE. *Manuel des maladies des reins et des capsules surrénales.* Masson édit. Paris, 1906.

55. HULTGREN et ANDERSON. *Etude sur la Physiologie et l'Anatomie de capsules surrénales.* Skandin. Arch. f. Physiol., 1899.

56. GUIEYSSE. Comptes Rendu de la Soc. de Biol., 1899.

57. WIESEL. *Beiträge zur Anatomie und Entwiklung der menschlichen Nebenniere.* Anatomische Hefte, 1902.

ID. *Zur patologischen Anatomie der Addison'schen Krankeit.* Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. XXIV, H. 7, 1903.

ID. *Zur Pathologie des chromaffinen Systems.* Virchow's Arch., Bd. 176, p. 904, 1907

ID. Bemerkungen zu der Arbeit von dott. KARAKASCHEFT. Ziegler's Beiträge, Bd. XXXVII, 1904.

58. IRASO. *Contributo allo studio della emorragia delle capsule surrenali.* Gli Incurabili, anno XVI, fasc. 21-22, 1906.

59. BOPPE. *Sarcome de la capsule surrénale droite ayant determiné une hemorragie abondante et des symptomes simulant une appendicite.* Semaine Médicale, 1905, n. 30, p. 353.

II.

Istituto di Clinica e patologia medica dell'Università di Camerino
diretto dal prof. Andrea Ferrannini

# Lesioni delle capsule surrenali in un caso di porpora

per il dott. GERMANO MELCHIORRI, assistente.

Per consiglio del mio direttore, prof. A. Ferrannini, avendo intrapresa una serie di osservazioni anatomo-cliniche e sperimentali sulla fisio-patologia delle capsule surrenali, verrò pubblicando, volta a volta, i risultati singoli delle ricerche, lasciandoli, per ora, senza alcun commento. Il mio direttore desidera che mi regoli così, poichè, in tutto quanto riguarda gli organi a secrezione interna, è prudente procedere molto cauti nelle conclusioni, trattandosi di argomento, che si viene costituendo nella sua entità sotto i nostri occhi, ed ogni passo nasconde insidie o equivoci, specialmente come rapporti fisio-patologici di un dato tessuto o glandola a secrezione interna con gli altri tessuti, pure a secrezione interna, nonchè con lo stato del ricambio materiale e della crasi sanguigna.

La nota personale alla osservazione attuale, anatomo-clinica, su cui riferirò brevissimamente, è la evidenza del rapporto patogenetico tra la porpora mortale e le gravi lesioni istologiche, rinvenute nelle capsule surrenali.

La osservazione clinica riguarda un contadino diciassettenne, entrato in clinica il 15 novembre dello scorso anno.

*Notizie familiari.* — D..... G....., di anni 17, da Fiuminata, contadino. Il padre è sofferente di stomaco da molto tempo, la madre di cefalea intensa ed accessi che si ripetono a brevi intervalli. E' il settimo di otto figli che sono tutti viventi e sani.

*Precedenti personali.* — E' nato da parto normale ed è stato poi allattato dalla madre, ha camminato presto e dei comuni esantemi dell'infanzia ha sofferto il morbillo. Non ha avuto mai manifestazioni di scrofola nè di sifilide.

*Anamnesi prossima.* — E' stato sempre bene sino al mese di maggio ultimo scorso, quando senza alcuna causa manifesta incominciò ad avere epistassi frequenti e molto abbondanti.

Contemporaneamente si accorse della presenza di macchie piccole, disseminate sulla superficie del corpo e specialmente nelle gambe, nella superficie anteriore delle cosce, al collo, nelle braccia e qualche rara sul petto.

L'epistassi cominciarono ad essere sempre più frequenti e più insistenti da essere alle volte ribelli a qualunque medicamento tanto che il medico, vedendo il paziente diventare sempre più anemico e con sintomi più allarmanti (cefalea intensa, vertigini), consigliò la famiglia a mandarlo a questa clinica dove fu ricoverato il 15 novembre 1906.

*Esame obbiettivo.* — Giovanetto di statura media, sviluppo scheletrico regolare; pannicolo adiposo scarso, masse muscolari ridotte e flosce; colorito della cute giallo terreo; pallide le mucose visibili. Fisonomia indifferente, decubito anch'esso indifferente.

Temperatura al momento dell'esame 38.2. Respirazioni 20. Pulsazioni 122; polso piccolo, frequente, ineguale, aritmico.

Il capo è dolicocefalo, senza asimmetrie, con capelli castani scuri folti e molto sottili. Non accusa cefalea; psiche normale.

Sulla faccia il colorito della pelle è molto pallido con leggera tinta subitterica. Le labbra sono pallide con delle piccole croste rossastre; le gengive anch'esse molto pallide presentano delle ulcerazioni ai bordi e sono sanguinanti.

La lingua è mobile, simmetrica, appena rossa e coperta da una patina piuttosto scura. Niente si nota alla retrobocca e alla faringe.

Dice di vederci poco e spesso confuso. La pupulla di destra è meno pronta alla reazione alla luce della sinistra e così all'accomodazione; anche il riflesso congiuntivale è un poco diminuito.

L'udito, l'odorato ed il gusto sono normali.

Il collo è cilindrico, mobile, simmetrico; presenta nella superficie anteriore delle macchie emorragiche; alcune rosse, altre sbiadite e di grandezza disuguale.

Nelle fosse sopraclaveari si avverte una pulsazione. Palpando ai lati del collo si sentono delle ghiandole multiple, piccole spostabili. Nulla all'ascoltazione della carotide, mentre un forte soffio anemico sulla gingulare.

*Torace.* — Respirazione costo, addominale. L'icto della punta nella sede normale ma un poco diffuso.

Organi respiratori normali. Diametro trasverso del cuore un poco aumentato sino alla metà dello sterno. All'ascoltazione il primo tono alla punta è soffiante, il secondo forte.

*Addome.* — Nulla per gli organi interni. Vi si nota solamente alla superficie qualche macchia emorragica come le precedenti.

*Arti superiori.* — Sono mobili e simmetrici. Vi si notano macchie multiple alla superficie posteriore dell'avambraccio, meno abbondanti al braccio.

*Arti inferiori.* — Anche in questi e specialmente alla superficie anteriore delle cosce, vi sono emorragie più abbondanti che in altre regioni.

Lo stesso notasi nella superficie anteriore delle gambe e dorso del piede.

Le urine (dagli 800 ai 900 cmc.) non molto abbondanti nelle 24 ore, hanno un peso specifico di 1020; tracce di albumina; nulla nel sedimento.

*Esame del sangue.* — Corpuscoli rossi 2,570,000; corpuscoli bianchi 12,000. A secco, colorazione coll'eosina ed ematossilina, con la triacida di Erlich, e con la Giemsa: vi è prevalenza di polinucleati e qualche linfocito.

Emoglobina 45.

*Decorso della malattia* durante la degenza nell'ospedale. — Al petto, al collo e specialmente agli arti inferiori si aveva spesso nuova fioritura delle macchie emorragiche. Le epistassi diventarono poi così imponenti ed allarmanti che si dovette ricorrere spesso al tamponamento posteriore ed anteriore del naso. Anche le gengive sanguinavano continuamente tanto che il paziente andava sempre più diventando anemico quantunque si fosse ricorso a molti emostatici (iniezioni di ergotina, cloruro di calcio per bocca, Nidrastis, gelatina, ecc.).

La febbre si manteneva sempre sopra al 38° ed anche il polso incominciava ad allarmare; poco appetito, le digestioni difficili, vomito ed una stipsi enorme.

Vedendo che qualunque medicamento riusciva inutile al povero infermo, volli tentare la somministrazione della paraganglina avendo già letto dei casi di porpora guariti mediante questo farmaco (casi pubblicati da Tito Di-Giuseppe, da Attina, da Biondi, da Cianni). Il 2 dicembre incominciai a somministrare 40 gocce di paraganglina al giorno per clistere e non per la via dello stomaco perchè mi provocava il vomito anche a piccole dosi di 10 gocce. Dopo tre giorni però il bambino sentendosi un poco meglio mi fu possibile la via gastro enterica senza più ricorrere a clisteri, ed al quinto giorno la febbre andava diminuendo e l'emorragie si erano del tutto arrestate, tanto che il giovanetto già contento del risultato era più vivo, incominciava a prendere qualche cosa di più e con maggior appetito, ed anche le digestioni si compivano meglio.

La pressione sanguigna, misurata con lo sfigmomanometro Riva-Rocci, da 105 incominciò a salire a 126-127; il polso diventò ritmico, mantenendosi però piccolo, frequente 110-115 ma sempre uguale.

Le cose si mantennero sempre le stesse sino al 21 dicembre, quando vedendo che l'emorragie non erano più comparse da 15 o 16 giorni tentai di lasciare la paraganglina. Ma la notte del 23 quando il ragazzo dormiva si ripetette una forte

epistassi che tanto dissanguò il poveretto da produrre la morte il giorno 24 dello stesso mese.

*Esame batteriologico dell'urina.* — Dall'urina sedimentata tentai di fare culture in piastre ed ebbi sviluppo di colonie dei comuni germi dell'urina, senza potere isolare un germe che mi potesse spiegare l'infettività della malattia.

*Esame batteriologico del sangue.* — Con siringa Tursini estrassi del sangue, più asetticamente possibile, da una vena del braccio e dalla milza e ne feci seminazione in vari mezzi nutritivi (brodo, brodo glicerinato, brodo con siero di sangue, agar semplice, agar con siero, gelatine, ecc.) e non ebbe sviluppo di nessuna colonia.

*Esame istologico delle capsule surrenali.* — Morto il giovanetto, mi fu possibile prendere del cadavere solamente le capsule surrenali perchè il cadavere fu riscattato dalla famiglia.

Queste capsule macroscopicamente non presentavano alcuna alterazione, nè di forma nè di colore; pesavano circa 4 grammi ciascuna.

Ne ho fissati dei pezzi in alcool assoluto, in Flemming, in Hermann ed in bicromato.

Ho fatto anche dei preparati per congelazione a fresco e vi ho trovate le stesse alterazioni che nei preparati da pezzi inclusi.

Ho incluso poi i vari pezzi in paraffina ed ho fatto i vari preparati specialmente con quelli fissati in alcool assoluto.

In quelli fissati in Flemming, non mi è stato possibile riscontrare degenerazione grassa. Trattando anche i tagli con soluzione satura di bicromato di potassio, non ho avuto la colorazione bruno-mogano delle granulazioni del protoplasma, caratteristica del tessuto cromofilo o cromoaffine.

Questo fatto già testificava la morte, la degenerazione delle cellule, secernenti l'odonalina. Mi sono dispensato allora di fare le altre colorazioni di questo tessuto, come percloruro di ferro (relazione di Vulpian), tintura di iodio, ecc.

Le colorazioni di cui mi sono servito sono le seguenti:

1° Sofranina e decolorazione con acido cromico (soluzione all'1 %);

2° Van Gieson (1° ematossilina; 2° lavaggio in acqua; 3° passaggio in soluzione acquosa di fucsino acida a gm. 0. 20 % due volumi ed un volume di soluzione acquosa satura di acido picrico; 4° lavaggio in acqua, poi alcool, ecc.);

3° Passaggio rapido nella soluzione all'1/20 di allume ferrico o esso allume poi secondo passaggio in ematossilina, in ultimo scoloramento relativo in acido formico all'1/20.

Con tutti questi metodi di colorazione all'esame istologico si scorgono delle lesioni le quali hanno sede prevalentemente nella porzione midollare e specialmente nel tratto reticolare.

Queste lesioni a piccolo ingrandimento consistono in deficiente o quasi mancata colorazione protoplasmatica delle cellule che costituiscono tale strato e in vaste zone d'infiltrazioni parvi cellulari; infiltrazione, la quale sembra disgregare lo strato reticolare in guisa che fra queste chiazze di infiltrazione si possono scorgere dei brevi tratti del reticolo.

Con ingrandimento maggiore (fig. 2ª. oc. 5, obb. 8), le cellule che costituiscono lo strato reticolare sono in parte distaccate dalla membrana di basamento. Dette cellule non hanno contorno netto, hanno nucleo poco tingibile; protoplasma granuloso in molti punti disgregato. Non più apprezzabile la fine struttura dello strato articolare.

Nelle zone d'infiltrazione le lesioni che si osservano sono ancora più rilevanti. Infatti, mentre la disposizione reticolare è completamente scomposta, le poche cellule che sono impigliate dentro sono in gran parte completamente degenerate tanto da non mostrare che qualche residuo nucleare protoplasmatico.

Queste lesioni suddescritte, man mano che dal centro si passa alla periferia, vanno facendosi meno intense. Notevole è il fatto che la lesione sul punto di confine tra sostanza corticale e midollare si limita di un tratto, in guisa che la sostanza corticale perfettamente sana e in nessun tratto interessata dal processo morboso, fa da cornice alla lesione la quale sembra interessare esclusivamente la porzione midollare della capsula (fig. 1ª, oc. 3, obb. 2).

RIASSUNTO. — In un caso di porpora mortale, in un giovane diciassettenne, le capsule surrenali hanno presentato lesioni distruttive con infiltrazione parvicellulare esclusivamente nella parte o midollare paraganglio della capsula, sopratutto nello strato reticolare, e. in vita, la somministrazione della paraganglina ha mostrato una efficacia terapeutica molto spiccata.

---

III

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

# Di un metodo per lo studio della coagulazione del sangue nei vari stati morbosi

per il dott. PUBLIO CIUFFINI, assistente.

L'Hewson nel 1772 ed Andrew Buchanan nel 1838 furono certamente i primi a rivolgere il loro studio al fenomeno della coagulazione del sangue. Non furono però troppo fortunati giacchè le loro osservazioni, cadute nella più completa dimenticanza, vennero descritte come un fatto nuovo da autori posteriori.

Furono molti gli studi che in un tempo relativamente breve comparvero su questo argomento, gli uni tendenti a spiegare l'essenza del fenomeno, gli altri a rilevare le modificazioni da esso presentate e per influenza di varie sostanze chimiche aggiunte al sangue circolante, od *in vitro*, e per azione di vari stati morbosi. Tra i primi vogliono essere ricordati quelli di Schmidt, di Freund e di Arthus e Pagés, quelli di Pekelharing, quelli di Lilienfeld, ciascuno dei quali diede del fenomeno una interpretazione diversa: così il primo lo fa dipendere dall'azione di un fibrinofermento, derivante dai leucociti, che, combinandosi colla sieroglobulina, trasforma il fibrinogeno in fibrina: il secondo mette in rilievo l'influenza dei sali di calcio ed il terzo del nucleoistone, speciale nucleoproteide. Ma qualunque sia il meccanismo, per il quale si compie questo fatto di notevolissima importanza, vediamo innanzi tutto quali variazioni esso presenta dal tipo fisiologico nelle più svariate condizioni, in cui può venirsi a trovare il sangue, sia uscito dai vasi, sia in essi circolante. Quando si esperimenti su sangue raccolto entro una provetta si con-

stata che la temperatura esplica un'azione considerevole sulla coagulazione: è possibile conservare il sangue completamente liquido, mantenendolo, dopo averlo rapidamente raffreddato, ad una temperatura da 0° a + 4°. Le temperature elevate favoriscono invece il processo, e fra queste quelle più opportune sono da + 40° a + 50°. Bisogna però notare che, se si riscalda il sangue fino a circa + 57°, precipita da questo una sostanza albuminoide ed il sangue diventa incoagulabile. Quando si diluisca con una debole quantità di acqua sembra che se ne faciliti la coagulazione (Hayem). Aggiungendo però dell'acqua ghiacciata si viene a mettere in azione un altro fattore, di cui già vedemmo l'importanza nel mantenere liquido il sangue. Aggiungendo soluzioni di sali neutri, questi ritardano od impediscono che si compia il fenomeno: tra essi citeremo il cloruro di sodio al 4 %, il fosfato monosodico ugualmente al 4 %, una soluzione satura di solfato di magnesia, o di solfato di soda.

Hanno pure una notevole importanza, oltre la natura del sangue (arterioso, venoso, capillare) e la celerità della raccolta, la natura e la forma del recipiente, in cui si raccoglie il sangue, i movimenti che quello può subire, nonchè lo stato delle sue pareti. Freund dimostrò che spalmando le pareti del recipiente di vaselina la coagulazione è ritardata, od anche impedita. Nè può escludersi che vi abbia una certa influenza anche l'aria atmosferica, per quanto alcune esperienze fatte con vari gas, posti a contatto col sangue, non abbiano dato risultati certi e costanti.

Si sa da lungo tempo quale importanza abbia lo stato della parete vascolare per mantenere liquido il sangue circolante. Può bastare, con determinata velocità di corrente, la più piccola lesione dell'intima, perchè si formi un coagulo parietale. Risulta dalle esperienze di Hayem che l'acqua distillata, la soluzione acquosa di fermento puro, il siero artificiale al cloruro di sodio, le iniezioni di sangue completo o defibrinato, il siero di sangue, l'acqua pura, aumentano in varia proporzione la coagulabilità del sangue, fino a determinarne la coagulazione in massa in un segmento venoso, che si isoli fra due legature, dopo l'iniezione di tali sostanze nell'interno dei vasi: continua però a rimanere fluido se circola liberamente, anche dopo avere inoculato una grande quantità di quelle sostanze. Iniettando per via endovenosa una soluzione di emoglobina, o meglio di sangue disciolto ottenuto da un animale della stessa specie, o di specie diversa, a mezzo di congelazioni successive, Naunyn ottenne la formazione di voluminosi trombi simili ai coaguli, che si riscontrano dopo la morte. Accelerano la coagulazione le iniezioni endovenose di plasmase, dei nucleoproteidi, di estratti di timo, di sostanze che producono, o contengono il fermento. Hanno una notevole importanza anche i sali di calcio, nel senso che questi accelerano la coagulazione; un eccesso (più del 2 %) lo rende invece incoagulabile. Inoltre Dastre e Floresco hanno rilevato che una soluzione di gelatina al 5 % in siero artificiale, iniettata nelle vene di un cane, fa coagulare il suo sangue in 10″ in luogo di 2-3′. Non si conosce il meccanismo di questa sua azione, che può esplicare come emostatico locale e come emostatico generale amministrato per iniezioni sottocutanee.

Biat dimostrò che la somatose, il triptone, l'antipeptone hanno azione coagulante simile alla gelatina. Iniettando nelle vene soluzioni acquose fatte con cervello, testicoli, reni, fegato, capsule surrenali, glandule linfatiche, Foà e Pellacani

produssero spesso la morte di animali, in cui riscontrarono coagulato il sangue nel cuore e nei piccoli vasi. Essi fanno dipendere il fenomeno dall'azione del fermento della fibrina, liberatosi dagli organi colla macerazione. Wooldridge ha potuto isolare dagli organi l'agente di queste precipitazioni massive: uno speciale albuminoide, che egli chiama fibrinogeno dei tessuti e la cui soluzione dà luogo quasi istantaneamente alle suddette coagulazioni intravascolari. Ultimamente Doyon, Gautier e Morel, contrariamente all'opinione di alcuni autori, secondo i quali il fibrinogeno originerebbe dall'intestino, hanno visto nel cane e nella rana che l'ablazione totale dell'apparato intestinale non modifica il tenore del sangue in fibrina, se non aumentandolo: il sangue ha sempre coagulato totalmente. La coagulabilità in animali sottoposti alla narcosi eterea o cloroformica è superiore alla normale (Mulzer).

Accanto a sostanze, che accelerano la coagulazione del sangue, ve ne sono altre che hanno il potere di ritardarla, od anche di inibirla. Albertoni notò che una soluzione glicerinata di pancreatina, od una soluzione di pepsina, ritarda, od anche abolisce del tutto la coagulazione. Lo stesso fatto fu nel 1880 constatato da Schmidt-Mülheim per il peptone commerciale, purchè la dose sia sufficiente: da 0.3-0.6 grammi di peptone per chilogramma di animale. Questo fatto, confermato da Fano ed Afanassiew, diede luogo ad una serie di ricerche tendenti a spiegare il meccanism ocol quale si produce il fenomeno. Così Delezenne ritiene che il peptone ed altre sostanze, che si comportano in modo analogo, come il siero di anguilla, il veleno delle vipere, l'estratto di muscoli di gambero, la diastasi, l'emulsina, distruggano i leucociti circolanti. Ora da questi Lilienfeld estrae il nucleoistone che può scindersi in leuconucleina, che ha azione coagulante, ed istone, ad azione anticoagulante. Quindi, se queste due sostanze trovansi insieme nel sangue, avrà il sopravvento la prima, ma se la cellula epatica distrugge la leuconucleina, lasciando l'istone, ne risulterà il sangue incapace di coagularsi spontaneamente.

Fano invece ammette che il peptone provochi la formazione di una sostanza, che impedisce ai globuli bianchi di esplicare quella funzione, che loro si attribuisce nel fenomeno della coagulazione. Si disse pure che fa sparire i leucociti, che il fatto è dovuto alla eccessiva alcalinità del peptone, che questo si impadronisce dei sali di calcio, che libera una minima quantità di nucleo-proteide, che nel sangue con peptone è molto diminuita la tensione dell'anidride carbonica in esso contenuta ed è pure diminuita la sua alcalinità. Per rendere nuovamente coagulabile il plasma peptonico (Fano) basta aggiungervi cloruro di calcio, nucleo-proteidi, cellule linfatiche, diluirlo con acqua, o con soluzione al $\frac{1}{2}$ % di cloruro di sodio, neutralizzarlo con acido acetico. Cessata l'azione della prima iniezione, ripetendone una seconda, questa resta senza alcun effetto sulla coagulazione: così pure, iniettando in un cane del sangue peptonizzato di un altro cane, quello è immune dagli effetti delle iniezioni di peptone in dosi sufficienti a produrre l'incoagulabilità del sangue. Contejan vide che si può iniettare nelle sierose quantità considerevoli di peptone, senza che queste abbiano azione preventiva sull'effetto di una iniezione intravascolare e senza che rendano il sangue incoagulabile. Da ultimo ricorderò che Gley e Le Bas videro che una dose di peptone iniettata, insufficiente a rendere il sangue incoagulabile, può immunizzare l'animale contro una dose sufficiente, iniettata qualche tempo

dopo e che una dose efficace iniettata rapidamente immunizza l'animale per un tempo che cresce col crescere della quantità iniettata, mentre se fu iniettata lentamente non agisce sulla coagulazione, ma agisce ugualmente immunizzando l'animale. E' superfluo notare la grande somiglianza dei fenomeni che esiste tra la immunità da peptone e l'immunità da tossine batteriche.

Nel 1885 Haycraft scoprì un nuovo mezzo per rendere il sangue incoagulabile. Egli, avendo notato che il liquido boccale delle sanguisughe contiene un principio anticoagulante, prepara un estratto del terzo anteriore del corpo della sanguisuga. Una piccola quantità di questo estratto aggiunta al sangue *in vitro*, o iniettata nelle vene di un animale, rende il sangue completamente incoagulabile. Vedremo in seguito come questo fatto fu appunto utilizzato per lo studio del potere coagulante del sangue. Petrone potè constatare che l'iniezione endovenosa dell'infuso di sanguisughe, sia della testa che nel corpo, nelle prime ore diminuisce un poco la coagulazione; questa invece aumenta dopo 24 ore e nei giorni successivi. Nell'avvelenamento pirogallico prima aumenta, poi diminuisce. Egli avrebbe notato che il cloruro di calcio, iniettato nelle vene, in primo tempo diminuisce la coagulazione, che è invece accelerata dopo un giorno: il farmaco sarebbe quindi più dannoso che utile nelle emorragie.

Per azione del fluoruro di sodio e dell'acido acetico il sangue diventa meno coagulabile.

La coagulazione del sangue può diminuire dopo l'ingestione di alcune sostanze, quali: l'alcool, l'acido citrico, l'acido tartarico. La mancanza di ossigeno ritarda la coagulazione, e mentre si sa che nelle stasi il sangue si coagula rapidamente, la saturazione del sangue con acido carbonico, come suole accadere negli stati asfittici, lo rende incoagulabile.

Bisogna notare che in condizioni puramente fisiologiche si hanno risultati molto incerti e a volta contradittori quando si voglia valutare il tempo minimo, in cui si produce la coagulazione. Anche in uno stesso animale si verificano delle grandi differenze tra un momento e l'altro, tra il sangue di una regione e di un'altra del corpo, e molto più confrontando dati ottenuti da animali anche della stessa specie. Inoltre, secondo Hayem, la diminuzione della coagulabilità del sangue si può riscontrare in condizioni molto diverse le une dalle altre: e cioè sia con una diminuzione di fibrina (nelle setticemie, per esempio), come con un aumento di questa (flemmasie franche). Essa è adunque indipendente dalla proporzione di fibrina, la quale in condizioni normali è relativamente insignificante, equivalendo d'ordinario da 0.1 a 0.4 % del peso del sangue. Essa non dipende altresì dal numero dei globuli bianchi, o degli ematoblasti (piastrine).

Gli studi più completi sulle modificazioni che il sangue subisce nei diversi stati morbosi si debbono ad Hayem ed appunto seguendo in gran parte questo autore accennerò brevemente a quanto si sa al riguardo.

Nella febbre non si ha modificazione del fenomeno della coagulazione, purchè non esista un fatto infiammatorio, nel qual caso il sangue prende i caratteri propri di questo.

Nelle malattie, conosciute in altri tempi col nome di flemmasie, la fibrina è aumentata, ad eccezione della pneumonite tifosa e di certe forme di bronco-polmo-

niti tubercolari. Secondo Hayem l'aumento della fibrina raggiunge il suo massimo nelle infiammazioni a forma essudativa, ad essudato molto abbondante; è minore quando l'essudato è interstiziale e ritenuto nell'interno dei parenchimi. Gli essudati fibrino-purulenti, che si hanno in ispecie nella polmonite fibrinosa, sono quelli che dànno l'aumento più forte. Non ha influenza la sede della lesione, ma la natura di questa. Le infiammazioni primitive in soggetti vigorosi dànno un più considerevole aumento della fibrina del sangue, aumento che resta per un tempo molto lungo dopo la caduta della febbre.

Si avrà così uno stato fibrinoso del sangue, con ritardo della coagulazione, nella polmonite, nel reumatismo articolare acuto, nelle suppurazioni, in ogni lesione infiammatoria in generale.

Nella pleurite acuta il sangue presenta quasi gli stessi caratteri che rilevammo per la polmonite lobare; però il reticolo fibrinoso è un po' meno denso e si ha un minore ritardo del processo di coagulazione. Nella pleuro-polmonite il sangue assume i caratteri dell'una o dell'altra lesione, a seconda della forma che domina nel tempo in cui si fa la determinazione.

Nel momento in cui le febbri eruttive, tra le lesioni da esse prodotte, mostrano una lesione infiammatoria, il sangue prende i caratteri propri di questa.

Nell'eresipela il sangue assume i caratteri ricordati, propri di ogni infiammazione.

Nella febbre tifoide, affatto priva di complicanze, il sangue presenta normale il suo processo di coagulazione, la quale può solo eccezionalmente e per breve tempo assumere le qualità caratteristiche dei lievi stati infiammatori.

Nella sifilide non si hanno modificazioni nel processo di coagulazione.

Nelle varie forme tubercolari il sangue presenta i caratteri che si riscontrano nelle lesioni infiammatorie, in grado più o meno notevole a seconda della forma, della rapidità del decorso, dello stato di anemia e di indebolimento dell'organismo che ne è affetto.

Nelle malattie infiammatorie del fegato è ovvio pensare che il sangue assuma le parvenze di ogni lesione infiammatoria, specie se questa ha sede nelle vie biliari, o si tratti di infiammazione di cisti idatidee, o di periepatite.

Nei casi di ittero per litiasi, di ittero ematico, di ittero catarrale non si hanno modificazioni nel fenomeno della coagulazione.

Nella cirrosi invece, spesso si ha una diminuzione notevole: in certe forme si può anche avere un tipo infiammatorio netto.

Nelle nefriti in genere il sangue ha caratteri flemmasici, più spesso però questi sono poco pronunciati. Recentemente Weil riferì l'osservazione di quattro malati alcoolisti, con nefriti acute o croniche, in cui si riscontrò un ritardo più o meno notevole della coagulazione. Tutti questi malati avevano presentato gli uni epistassi, gli altri ematurie di varia entità.

Nell'endocardite e nella pericardite acuta si ha aumento di fibrina; questa può anche rimanere in quantità normale. L'aumento è raro nelle endopericarditi infettive; nelle forme di origine reumatica al contrario quello assume la sua più alta espressione. Nelle malattie organiche di cuore il sangue ha caratteri fisiologici.

In molte malattie croniche non si notano modificazioni particolari del processo di coagulazione: lo stesso fatto si verifica in caso di tumori.

Nell'imbarazzo gastrico la fibrina ora è aumentata, ora no.

In qualche caso di anemia la coagulazione è accelerata.

Nella clorosi la fibrina è normale ed il sangue si coagula normalmente.

Nell'anemia perniciosa il sangue è poco coagulabile. Nella cachessia, non accompagnata da fatti infiammatori, la fibrina è molto scarsa.

Nella pseudoleucemia il sangue rimane del tutto normale, specie in principio; nella leucemia quantità di fibrina e processo di coagulazione sono pure fisiologici secondo Hayem, mentre secondo altri questa avverrebbe molto più lentamente, ed in casi avanzati il coagulo assume una consistenza appena gelatinosa.

Nell'emoglobinuria parossistica fu da Salle riscontrata una maggiore rapidità del processo di coagulazione, che però è incompleto.

La porpora semplice od emorragica, ma sopra tutto la forma reumatica, producono aumento di fibrina. Così dicasi per lo scorbuto. Nella porpora emorragica però in qualche caso fu notata una diminuzione della coagulazione del sangue.

In un caso di emofilia Tardieu potè riscontrare il sangue completamente disciolto 6 ore dopo l'estrazione. In stati emofilici secondari a malattie del fegato si ha un ritardo più o meno notevole.

Alcuni autori hanno riscontrato una diminuzione di coagulabilità del sangue nel morbo di Werlhof.

Dai caratteri che può assumere in diverse forme morbose l'Hayem desume anche dei criteri diagnostici e prognostici. Così, ad esempio, quando l'aumento della fibrina è molto forte non si dovrebbe pensare che alla polmonite fibrinosa, od al reumatismo acuto. Dal lato prognostico potrebbe poi essere utilizzato questo criterio, giacchè, ad esempio, la polmonite avrà un decorso più benigno in quei casi in cui nel sangue aumenta fortemente il contenuto di fibrina.

Anche, secondo Bouchard, nella polmonite fibrinosa e nel reumatismo articolare acuto, oltre un aumento di fibrina, una leucocitosi più o meno spiccata, si avrebbe un ritardo della coagulazione. La coagulazione poi della fibrina si effettuerebbe dopo un tempo normale, o con un lieve ritardo, nelle pleuriti, bronchiti, polmoniti tubercolari, grippe, imbarazzo gastrico, nefrite diffusa acuta, blenorragia acuta, meningite tubercolare, scorbuto, eresipela, difterite, vaiuolo nel periodo di suppurazione, rosalia, scarlattina nelle fasi anginosa e desquamativa. Non si avrebbero modificazioni infiammatorie del sangue nella febbre tifoide, nella febbre intermittente, nella tubercolosi acuta, nella clorosi febbrile, nell'anemia perniciosa progressiva, nella polmonite tifica.

Bozzolo, in un caso di anemia perniciosa, secondaria a colite ulcerativa, con setticemia da *bacillus coli communis*, notò che la coagulazione del sangue in esso avveniva dopo 5 minuti.

In casi di emorragie di origine traumatica la fibrina aumenta considerevolmente dopo che se ne sono ripetute varie con intervallo di tempo, mentre in tali casi le emorragie divengono sempre più resistenti e copiose, per una modificazione della fibrina, che diviene più lassa, più molle, meno retrattile e si discioglie sbattendola a lungo con acqua (Fremy e Bernard).

Mentre alcuni ammettono tale diminuzione di coagulabilità dopo copiose emorragie, altri ritengono che questa diminuzione si verifichi solo negli ultimi periodi,

dopo rilevanti perdite di sangue. Concetti questi non in contradizione, come dimostrò il Grawitz, poichè in condizioni normali, in seguito a prolungate emorragie, la rapidità della coagulazione aumenta progressivamente e negli individui dissanguati le ultime quantità di sangue si coagulano istantaneamente.

Da quanto ho sopra esposto, in maniera del tutto sintetica, chiaramente si scorge come, anche su questo argomento siano poco concordi le opinioni dei vari osservatori.

Non è raro così vedere come una data malattia sia da alcuni posta tra quelle, il cui sangue presenta un aumento del potere coagulante, mentre da altri si consideri nella categoria di quelle in cui non si hanno modificazioni di coagulazione, od anche ritardo. La tubercolosi acuta, ad esempio, mentre da Hayem è posta tra quelle malattie, in cui il sangue assume caratteri più o meno nettamente infiammatorî, il Bouchard ritiene che non dà luogo a tali alterazioni. Lo stesso dicasi delle nefriti e di altre forme morbose. Altro fatto, che richiamò la mia attenzione, è il constatare come si parli di un ritardo di coagulazione là dove più spesso la fibrina è aumentata (Hayem Bouchard). E' bensì vero che ciò potrebbe dipendere da una modificazione subìta da questo principale agente del fenomeno, per opera di veleni in qualunque maniera alteranti la crasi sanguigna, però si spiega male il ritardo della coagulazione nelle infezioni, mentre si sa che le tossine microbiche aumentano la coagulazione del sangue (Bezançon e Labbé). Allorchè poi volli prendere in esame i diversi metodi usati dai vari sperimentatori per compiere uno studio di così grande importanza pratica, mi accorsi che le discordi opinioni potevano benissimo dipendere principalmente dal non aver tutti seguito uno stesso indirizzo, dal non aver tutti usato un procedimento quanto più possibile esatto e al riparo dei più comuni errori di tecnica. E' ovvio pensare che, usando metodi di esame molto diversi tra di loro, si debbano avere risultati anche contradittori nello studio di un fenomeno, che vedemmo influenzato da molti e vari agenti, che a tutta prima sembrerebbero di lieve importanza: quali la forma del recipiente, lo stato delle sue pareti, possibili movimenti, ecc. E' così che, mentre fu possibile avere con uno stesso metodo dati pur non confrontabili con quelli ottenuti con altro metodo, possono rilevarsi altresì differenze notevoli quando uno stesso processo fu usato da diversi sperimentatori.

Così si spiegano, a mio avviso, le opinioni discordi, non solo nelle varie malattie prese in esame, ma anche nell'esperienze eseguite su animali, in cui, come già dissi, si ebbero diversità considerevoli nel tempo minimo di coagulazione, pur usando sempre il sangue dello stesso animale, ma raccolto in tempi diversi, o in regioni differenti.

A ritenere in questa maniera mi conforta anche il risultato da me ottenuto usando uno dei vecchi metodi, allorchè volli studiare la coagulazione in un caso di morbo di Werlhof: in esso, mentre un giorno constatai che occorrevano 18′ perchè si coagulasse il sangue in un vetrino da orologio, a distanza di pochi giorni, e ponendomi nelle stesse condizioni di esame, il fenomeno si compiè in 12′. Quale delle due determinazioni era esatta? Esisteva un notevole ritardo, come alcuni hanno visto prima di me in questa malattia, o si aveva uno stato pressochè normale? Nè tali fatti hanno un'importanza puramente teorica, giacchè, specie in questi ultimi

tempi, esistono una serie di ricerche tendenti a dimostrare l'utilità terapeutica dei sieri naturali od artificiali nelle malattie, in cui la coagulazione è diminuita non solo, ma anche a titolo preventivo per certe operazioni chirurgiche. Bisogna però riconoscere che in alcuni processi morbosi i risultati discordi, oltrechè dai diversi processi impiegati, possono dipendere e dalla differenza etiologica e dal vario momento in cui si fece lo studio. Fu quindi compito mio, prima di ricercare come si comporti la coagulazione in varie affezioni morbose, di fissare un dato procedimento, di stabilire un metodo, il quale, mentre fosse esente dei principali difetti, che tutti più o meno presentano quelli fino ad ora di uso comune, fosse nell'istesso tempo di attuazione pratica e tale da poter essere impiegato nelle condizioni di luogo e di ambiente più vario. Ma prima di parlare di esso dirò brevemente dei metodi più comuni, a cui si suole ricorrere per la determinazione del tempo minimo di coagulazione.

Il sangue può essere raccolto in varia maniera: o a mezzo del salasso, o con applicazioni di ventose scarificate, o colla puntura profonda di un dito, fatta con una lancetta, o colla puntura della vena.

La coagulazione può essere studiata a mezzo di *lastre di vetro*. Su tre lastre di vetro, accuratamente pulite con potassa caustica, alcool ed etere, dopo asciugate, si fa in ciascuna cadere una goccia di sangue, notando esattamente l'ora. Si pongono quindi, per impedire la rapida evaporazione, sotto una campana di vetro e si riprendono di tanto in tanto per notare il momento in cui è coagulato. Per coagulare il sangue fisiologico occorrono circa 10′.

*Provetta.* — Occorre che questa sia a fondo piatto, di 5 cm di altezza e 7 mm. di diametro interno. Dopo averla rigorosamente pulita ed asciugata, vi si fa cadere il sangue, quanto più rapidamente è possibile, avendo l'avvertenza che non scorra lungo le pareti. Se ne raccoglie una quantità che raggiunga un'altezza di 3-4 cm. Si chiude quindi la provetta con ovatta e si pone su di un sostegno verticale. La coagulazione in tal caso avviene in 10-20′ ed è completa quando si può muovere d'ogni lato il tubicino, senza che la colonna si deformi.

*Metodo di Vierordt.* — Dopo la puntura del dito, si succhia il sangue in un tubetto capillare, ben pulito ed asciutto, lungo 5 cm. e largo 1 mm. Mentre sale il sangue vi si introduce appena un crine bianco di cavallo, lungo circa 10 cm., bollito prima e poi passato in alcool ed etere. Posato il tubo capillare su di un sostegno, ogni ½′, si fa progredire il crine di ½ cm. nello spessore del sangue.

Il momento in cui inizia la coagulazione si riconosce dalla colorazione rossa che il crine acquista. Quando questa è completa il crine torna completamente bianco. Con tal metodo la coagulazione avviene in 9′.

*Coagulometro di Wright.* — L'apparecchio si compone di un recipiente con acqua a 37°. Questo è circondato da un cilindro di flanella, contenente 9 pieghe, in cui hanno luogo dei tubi capillari lunghi 10 cm. e di ¼ di mm. di diametro ed un termometro. Si aspira in ciascun tubicino il sangue, fino a riempirlo a metà, e si pone nel coagulometro.

Dopo 3′ il contenuto del primo tubo è scacciato, soffiandolo su di un filtro. Ad intervalli sempre più vicini si ripete lo stesso procedimento sugli altri, finchè se ne trova uno in cui il contenuto non può essere spinto fuori, perchè il sangue è coa-

gulato. Si nota così il tempo impiegato perchè si produca il fenomeno, che in media suole essere di 3-5′.

*Metodo di Sabbatani.* — L'estratto di sanguisughe agisce nello stesso modo tanto introdotto nell'organismo, che aggiunto al sangue quale esce dalla vena, per un meccanismo di distruzione del fermento secondo Haycraft e Dickinson.

L'estratto di sanguisughe si prepara così: Si pone in alcool assoluto per 48 ore il terzo anteriore del corpo dell'animale. Quindi si triturano finamente le teste indurite e si aggiunge acqua nella proporzione di 3 cc. per ogni testa. Si filtra il liquido e si sterilizza per 15′ nel vapor d'acqua. L'estratto è molto attivo e si conserva per un tempo lunghissimo.

L'estratto si diluisce a $^1/_{10}$, $^1/_{20}$, $^1/_{100}$, $^1/_{200}$, a seconda dell'attività coagulante del siero ed anticoagulante dell'estratto. Il Carbone, che ha usato questo metodo, procedeva così: Scioglieva del fibrinogeno in una quantità di soluzione di cloruro di sodio al 0.8 %, pari ad $^1/_3$ del volume del plasma da cui lo aveva ricavato. Di questa soluzione aggiungeva 0.25 cmc. per ogni provetta contenente la mescolanza di 0.1 del siero o del liquido da provarsi, con una quantità variabile di estratto di sanguisughe. Se dopo 48 ore, per esempio, si trova coagulata la provetta contenente 0.3 di estratto diluito ad $^1/_{200}$, mentre la successiva è liquida, si dirà che in quel liquido si trovava tanto fermento da neutralizzare da 0.003-0.004 di estratto di sanguisughe.

*Metodo di Petrone.* — Egli procede così per lo studio della coagulazione: Il sangue estratto per puntura da una piccola vena, dopo un tempo vario viene raccolto col taglio della punta di un bistouri e trasportato rapidamente in una capsula con acqua distillata, alla temperatura di 25°. Si agita il bistouri nell'acqua, in cui tutto si scioglie ad eccezione della fibrina, se si è formata, la quale, assumendo un aspetto biancastro, filamentoso, aderisce al metallo. Il sangue comincia in tal modo a coagulare dopo 20-25″.

Tutti questi processi sono soggetti a critiche, nè occorre spendere molte parole per dimostrare l'erronea pretesa di chi volesse, dai risultati ottenuti con uno di tali metodi, giudicare delle condizioni reali del sangue circolante: risultati che in gran parte ci spiegano le divergenze delle opinioni dei varî sperimentatori sopra un fenomeno capace di risentire delle minime influenze.

Difatti il sangue, prima di giungere nei vari tubi, sulle lastre di vetro o sul taglio di un bistouri, deve attraversare la pelle, che è carica di sostanze coagulanti, come risulta dalle ricerche di Milian.

Perciò la coagulazione, oltre che dalla temperatura, dallo stato delle varie superfici o delle pareti del recipiente con cui viene a contatto il sangue, subisce l'influenza dello stato dei tessuti superficiali. A questo fatto si deve l'acceleramento del processo alla fine della raccolta del sangue. Delezenne potè dimostrare che negli uccelli il sangue, il quale uscendo imbeve i bordi della ferita, si coagula in circa due minuti, mentre se è preso direttamente dai vasi, a mezzo di tubi affilati, donde è raccolto in recipienti molto rigorosamente preparati, la coagulazione si effettua in 2-8 giorni. Spangaro e Arthus confermarono questo fatto nei mammiferi e nei cani.

Carbone stesso, espositore del metodo di Sabbatani, fa notare che esso fornisce solo valori relativi, comparativi, non mai assoluti, perchè non possiamo pesare la

sostanza anticoagulante nell'estratto di sanguisughe, e perchè gli estratti, anche se fatti nelle stesse condizioni, possiedono sempre un valore alquanto diverso. Molto maggiori poi saranno certamente le differenze, quando vi vogliano paragonare i risultati ottenuti da due osservatori, che ambedue, a distanza l'uno dall'altro, si siano serviti di questo processo. Quindi anche questo non può essere un metodo di uso comune, nè tale da darci dei risultati costanti e sicuri sul fenomeno della coagulazione.

Al metodo consigliato dal Vierordt, oltre i difetti inerenti agli altri metodi, i quali si valgono del sangue che ha imbevuto i bordi della ferita, si può obbiettare che qualunque movimento impresso al sangue accelera la coagulazione, nè senza alcun effetto di tal genere può considerarsi il capello, che di mezzo in mezzo minuto si muove nell'interno della colonna di sangue. Tutti gli altri poi, alcuni più, altri meno, presentano lo stesso inconveniente: nè fa meraviglia il notare come Petrone col suo metodo abbia la coagulazione normale in 20-25″, mentre sulle lastre di vetro si abbia in 10′, pur essendo i due metodi molto simili l'uno all'altro. Nè credo sia scevro di errore il volere da una piccola quantità di sangue, quale si usa in generale, voler arguire dello stato di tutta la massa circolante, perchè è lecito pensare che le tante cause da me ricordate, influenzanti il fenomeno della coagulazione, esplicheranno tanto meglio la loro azione quanto minore è la quantità di sangue cimentato. Il coagulometro stesso di Wright, il quale si mette al coperto dagli effetti della temperatura, ha, a mio avviso, il difetto di servirsi di una minima quantità di sangue posta a contatto di una grande superficie, quindi i dati che se ne ottengono varranno meno se si confrontano con quelli ottenuti con altri processi, di quello che valgano quando da essi si voglia desumere lo stato reale del fenomeno nel caso speciale.

Quindi pensai che fosse cosa utile il cercare un metodo nuovo per compiere tal genere di studi; e come primo mio intento mi proposi la sua praticità: che potesse cioè divenire di uso comune, essendone la tecnica facile e semplicissimi i mezzi necessari. Altro mio obbiettivo fu di usare un processo, il quale desse dei risultati tali, che permettessero di rendersi ragione delle reali condizioni del sangue circolante, sfuggendo alle cause più comuni, che in qualunque maniera possono far risentire i loro effetti. Non ho certo la pretesa di aver così evitato tutte le cause di errore, perchè sappiamo quante esse siano e come, anche le più lievi e tali da sfuggire allo sperimentatore più esatto e più scrupoloso, possono comunque influire. Credo di esser però riuscito ad evitare le più grossolane, come l'influenza della celerità della raccolta, dei movimenti impressi al sangue, dello stato dei tessuti superficiali, della varia natura del sangue, di una grande superficie rispetto alla piccola quantità di questo, perchè i risultati che ottenni furono sempre concordi e non mi dettero mai tali differenze nello stesso individuo in momenti diversi, o in una stessa malattia, da dover dubitare della bontà e della esattezza del metodo.

Ecco il procedimento da me tenuto:

La raccolta del sangue è fatta mediante una siringa Tursini direttamente da una delle vene del braccio.

In precedenza si preparano 10 tubicini di vetro molto rigorosamente puliti, lunghi 8 cm., del diametro interno di 8 mm., e dello spessore del vetro di ½ mm.

E' importante che il tubo abbia tali dimensioni, affinchè, potendo penetrare nell'interno coll'ago della Tursini fino al punto necessario, si eviti lo scorrimento del sangue lungo le pareti. Ciascun tubo contiene 1 cmc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio al 0.9 %. In ognuno di essi si pone, quanto più rapidamente è possibile, del sangue in dose crescente: una goccia nel primo, 2 nel secondo, 3 nel terzo,.... 10 nel decimo. Si chiude ermeticamente il tubicino con tappo di gomma e si procura che il sangue formi colla soluzione di cloruro di sodio una mescolanza omogenea. Si pongono quindi i tubi in un sostegno verticale e si attende il momento, in cui il sangue coagula in ciascuno di essi. Non importa per veder ciò di capovolgere il tubetto, basta imprimere al sostegno un leggero movimento, perchè dalle eventuali ondulazioni della superficie liquida si arguisce dello stato del processo ed una volta questo iniziato procede rapidissimamente, invadendo tutta la colonna. Si nota esattamente l'ora in cui il sangue è posto nel tubo e l'ora in cui in ciascuno di essi è coagulato. Come si vede io ho usato a un dipresso lo stesso procedimento che si usa per lo studio della resistenza dei globuli rossi, salvo che nel caso attuale, anzichè variare il titolo della soluzione, varia la quantità del sangue. Si sa d'altronde, per le ricerche in ispecie di Buglia, che nella soluzione di cloruro di sodio il sale ha una energia anticoagulante debolissima e da quelle di Stodel che, diluendo il sangue con una soluzione di cloruro di sodio al 0.90 %, si ha un ritardo sempre più manifesto nella formazione del coagulo quanto maggiore è il grado della diluizione, ritardo che può anche essere di 80′ allorchè ad un volume di sangue si uniscono 12 volumi di soluzione. Io ho potuto esattamente confermare queste asserzioni dei due autori.

Prima di studiare con questo metodo la coagulazione in alcune malattie, volli fissare il tempo minimo in cui quella avviene in individui normali e nei cani per ciascuna diluizione. La temperatura dell'ambiente in tutte le mie esperienze oscillò tra un minimo di 24° e un massimo di 30° e la soluzione, prima di essere usata, per vario tempo era mantenuta a quella temperatura. Ebbi questi risultati in individui, che si possono considerare come normali:

| Data | Diagnosi | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10-8-907 ore 10 | Emiplegia. Donna di 65 anni | .. | .. | 8-9-10 | .. | .. | .. | 4-5-6-7 | 2-3 | Nel n. 1 si è formato un piccolo coagulo al fondo dopo 30′. |
| 12-8-907 ore 16 | Sclerosi a placche. Uomo di 32 anni | sangue non diluito | .. | 7-8 | 6 | 5 | .. | 3-4 | .. | Nell'1 e nel 2 piccoli coaguli dopo 30′. |
| 19-8-907 ore 11 | Uomo sano di 50 anni | .. | 9-10 | 8 | .. | 5-6-7 | .. | .. | 3-4 | L'1 e il 2 sono sempre liquidi dopo 30′. |
| 22-8-907 ore 18 | Donna isterica di 22 anni | .. | .. | .. | 8-9-10 | .. | .. | 5-6-7 | 4 | Nell'1, 2 e 3 piccoli coaguli sospesi dopo 30′. |

NB. — I numeri delle tavole stanno ad indicare il numero delle goccie di sangue poste nel tubo contenente 1 cc. di soluzione fisiologica. Il sangue non diluito è posto a coagulare, seguendo le solite regole, in una provetta.

In questi individui, che possiamo considerare come aventi il sangue in condizioni fisiologiche, si può rilevare come dopo 10′ si coagulano solo quei tubi in cui alla soluzione fisiologica fu aggiunta una quantità di sangue da 8-10 gocce. In un sol caso il fenomeno si è compiuto in 12′. I tubi contenenti da 4-7 gocce di sangue coagulano invece in un intervallo di tempo che va dai 15-20′. Per ciò che riguarda l'estensione del fenomeno, intendendo per estensione il numero dei tubi nei quali si effettua la coagulazione, devesi rilevare essere raro che il tubo con due goccie di sangue coaguli in 30′, ma più spesso presenta dopo questo tempo dei coaguli sospesi: il fatto poi non è stato mai verificato nel tubicino contenente una sola goccia di sangue.

In un caso, in cui volli constatare la differenza che passa tra il tempo di coagulazione del sangue puro e quello del sangue diluito, potei rilevare che questa differenza è minima, poichè di soli 3′ ritardò nei tubi che contenevano 7 e più goccie di sangue; questo fatto potrà meglio vedersi in seguito.

Nè l'età, nè l'ora del giorno hanno una influenza manifesta nel prodursi del fenomeno.

Le esperienze nei cani affatto immuni da qualsiasi trattamento mi dettero:

| Data | Peso del cane | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17-9-907 ore 10 | Kg. 6.2 | .. | 8-9 e sangue puro | 6-7 | 3-4-5 | .. | .. | 2 | .. | Dopo 30′ l'1 è solo in parte coagulato. |
| 5-9-907 ore 11 | Kg. 4 | .. | 8 | 6-7 | .. | 5 | 3-4 | .. | .. | L'1 e il 2 parzialmente coagulati dopo 30′. |
| 24-9-907 ore 10 | Kg. 10.4 | sangue puro | .. | 7-8-9 | 6 | 5 | 2-3-4 | .. | .. | L'1 è solo in parte coagulato dopo 30′. |

In questi animali si constata che, prendendo in esame i tubi che contengono da 6-10 gocce di sangue, la coagulazione si effettua in un tempo che va dagli 8 ai 10′.

Sembra invece che sia leggermente più celere nei tubi a più forte diluizione, giacchè mentre nell'uomo la vidi effettuarsi in un tempo che varia tra 15-20′, nei cani avviene tra 12-17′. Come rilevai nelle altre esperienze, anche in queste dopo 30′ non potei mai constatare la coagulazione del tubicino con una sola goccia di sangue, e non sempre di quello con due goccie. La differenza del tempo di coagulazione tra il sangue puro ed il sangue diluito fu in un caso di 5′, ben inteso considerando le diluizioni più piccole; in un caso si compiè quasi contemporaneamente.

Mi sembra quindi di essere autorizzato a ritenere che con questo metodo di esame si ha la coagulazione del sangue, nel rapporto di 7-10 goccie e 1 cmc. di so-

luzione fisiologica, in un tempo che può essere fissato da 7-10′, e nei tubi con rapporto di 3-6 goccie di sangue ed 1 cmc. di liquido in un tempo che varia tra 12-25′, e ciò tanto nell'uomo che nell'animale. Per quanto si riferisce alla estensione si può osservare che i tubi con una goccia dopo 30′ non presentarono mai la coagulazione completa e non sempre quelli con due.

Si comprende come ogni divergenza da queste cifre debba essere considerata come anormale, pur badando di non dare soverchia importanza alle minime variazioni, le quali possono dipendere da errori di tecnica, o da influenze estranee.

Ora passiamo allo studio di alcune forme morbose, cominciando da quelle in cui il fenomeno della coagulazione fu visto da me compiersi in tempo normale.

| Data | Diagnosi | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9-8-907 ore 15 | Cirrosi epatica. Uomo di 72 anni | Sangue puro | 9-10 | 7-8 | 6 | 5 | .. | 2-3-4 | .. | L'1 è parzialmente coagulato dopo 30′. |
| 12-8-907 ore 18 | Ittero cronico da probabile calcolosi ed insufficienza mitralica. Uomo di 57 anni | .. | 9-10 e Sangue puro | 7-8 | 3-4-5-6 | .. | .. | 2 | .. | L'1 è solo in parte coagulato dopo 30′. |
| 13-8-907 ore 17 | Terzana semplice. Uomo di 33 anni | .. | Sangue puro | 8-9-10 | 5-6-7 | 4 | .. | 2-3 | .. | Nell' 1 si scorge qualche coagulo notante dopo 30′. |

Considero questi casi patologici come normali dal punto di vista della coagulazione del sangue, benchè per le maggiori diluizioni quella si sia verificata in un tempo più breve di quanto vedemmo avvenire in individui fisiologici, sempre però compreso entro i limiti di oscillazione da me assegnati. Altra ragione per la quale pure considero questi casi come non patologici è perchè in essi la coagulazione per le minori diluizioni è avvenuta in tempo normale e l'esperienza del metodo mi consiglia appunto di tenere il maggior conto di esse. Anche in tali casi il ritardo nella coagulazione del sangue diluito rispetto al sangue puro fu di 2-3′.

Credo però di poter affermare che, se in questo piccolo gruppo di malattie fu normale la intensità del fenomeno, la estensione fu invece leggermente superiore alla norma, perchè sempre il tubo con due goccie coagulò completamente entro 20′.

In queste malattie si ha un aumento più o meno notevole della coagulazione :

| Data | Diagnosi | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20-6-907 ore 16 | Anemia lieve e gravidanza. Donna di 20 anni. | 4-5-6 | .. | .. | 2-3 | .. | .. | .. | .. | L'1 dopo 12′ era mezzo coagulato e tale è rimasto fino alla fine dell'esperienza durata 30′. |
| 9-8-907 ore 17 | Anemia. Uomo di 69 anni | sangue puro | .. | 4-5-6-7-8 9-10 | .. | 3 | .. | 2 | .. | Dopo 25′ l'1 era in gran parte coagulato. |
| 6-7-907 ore 18 | Anemia semplice. Bambina di 12 anni | .. | Sangue puro e 4-5-6-7-8-9-10 | .. | 3 | .. | .. | .. | .. | Dopo 20′ l'1 e il 2 sono in gran parte coagulati L'esperienza s'interruppe a questo punto. |
| 19-8-907 ore 18 | Anemia grave da anchilostoma. Ragazzo di 15 anni | sangue puro | 8-9-10 | 3-4-5-6 7 | .. | 2 | .. | .. | .. | L'1 presenta solo qualche grumo dopo 30′. |
| 6-8-907 ore 17 | Morbo di Addison. Donna di 29 anni | sangue puro e 8 9-10 | 5-7 | 2-3-4-6 | .. | .. | .. | .. | .. | Dopo 15′ nell'1 qualche grumo di sangue. |
| 5-8-907 ore 18 | Cirrosi epatica. Temp. 38°.2: ha diarrea | sangue puro | 6-7-8 9-10 | .. | 5 | 3-4 | .. | .. | .. | L'1 e il 2 parzialmente coagulati anche dopo 30′. |
| 8-7-907 oré 12 | Meningite tubercolare. Donna di 40 anni | 9-10-11 | 7-8 | 4-6 | 3 | 5 | .. | .. | .. | L'1 e il 2 dopo 25′ sono solo in parte coagulati. |
| 4-7-907 ore 12 | Polmonite lobare.. | .. | 5-6-7-8 | .. | 4 | .. | 2-3 | .. | .. | Dopo 25′ l'1 è per metà coagulato. |
| 5-8-907 ore 17 | Polmonite lobare. Temp. 39° | .. | 5-6-7-8 9-10 | .. | .. | 3-4 | .. | 2 | .. | Dopo 25′ si scorgono nell'1 dei fiocchetti di coagulo. Dopo 30′ la coagulazione non è aumentata. |
| 6-8-907 ore 18 | Donna di anni 30. Convalescente di tifo | sangue puro | 5-6-7-8 9-19 | 3 | 4 | | .. | 1 | .. | .... |
| 6-8-907 ore 19 | Febbre tifoide. Temp. 39°.6 | sangue puro e 10 | 5-6-7-8 9 | 4 | 3 | .. | .. | 1-2 | .. | .... |
| 12-8-907 ore 17 | Rammollim. cerebrale in un uomo di anni 53 alcoolista | .. | sangue puro e 8-9-10 | 4-5-6-7 | .. | 3 | .. | 2 | .. | Dopo 25′ l'1 è per metà coagulato e tale si mantenne dopo 30′. |

Adunque l'aumento maggiore della coagulazione, fra le malattie da me prese in esame, si riscontra nella gravidanza con anemia, nel morbo di Addison, nella meningite tubercolare, nella febbre tifoide.

A queste seguono la polmonite lobare, la convalescenza della febbre tifoide e, sempre in ordine decrescente, l'anemia grave da anchilostoma, l'alcoolismo, da ultimo la cirrosi epatica. Bisogna però notare che in questo caso esisteva diarrea e dalla mattina la malata febbricitava, avendo raggiunto 38°.2 al momento della presa del sangue. Dai dati esposti nella tavola, confrontati con quelli ottenuti in individui normali, si scorge subito come in quelle malattie, in cui alcuni autori parlano di aumento di fibrina e di ritardo di coagulabilità, io ho potuto invece notare che i due fatti procedono in maniera del tutto parallela. Questa constatazione mi sembra che sia perfettamente consona con quanto si sa sugli effetti delle tossine batteriche sulla coagulazione del sangue. Resterebbero da spiegare il caso di anemia semplice e da *Uncinaria duodenalis* (anchilostoma duodenale), in cui si è pure verificato il fenomeno.

Non mi sembra sia fuori luogo l'ammettere che in quelle forme l'aumento di coagulabità del sangue possa essere dato da qualche virus in esso circolante, od anche da speciali tossine microbiche, se si pensi che molte anemie furono, specie in questi ultimi tempi, riconosciute di origine infettiva. Nel caso di anemia da anchilostoma la prima supposizione è confermata da quanto si sa sulla speciale forma di elmintiasi. Nel caso di anemia in una donna gravida il fenomeno può dipendere o dall'uno, o dall'altro fattore: nè è improbabile che tanto l'uno che l'altro vi influiscano, specie se si considera che in essa si è avuta la maggior rapidità di coagulazione di tutti gli altri soggetti presi in esame.

Anche in tali casi di aumento di coagulazione il tempo che intercede tra quella del sangue puro e quella del sangue nelle minori proporzioni diluito non sorpassa mai i 2-3′, quando i due fatti non si sono verificati contemporaneamente, o con così piccola distanza da sfuggire alla osservazione. Accanto alla maggiore rapidità quasi sempre è dato constatare un aumento della estensione; questo si può sopra tutto vedere nella febbre tifoide e nella convalescenza di questa malattia: sono questi gli unici casi in cui si è verificata la coagulazione della massa liquida ad estrema diluizione. Alla febbre tifoide tengono dietro l'anemia gravidica e il morbo di Addison, la polmonite lobare e l'alcoolismo. In altri casi, anemia semplice, cirrosi epatica, meningite tubercolare, i due fatti si scindono e mentre esiste aumento di coagulazione, l'estensione rimane entro i confini fisiologici.

(*Continua*).

---

IV.

# Un nuovo apparecchio per la determinazione della viscosità del sangue

del dott. W. HESS, I assistente
alla clinica oculistica dell'Università di Zurigo (direttore prof. O. HAAL).

Intorno al significato della viscosità del sangue due fatti bisogna mettere bene in evidenza:

1° il compito che la natura ha assegnato al sangue è strettamente legato al suo stato di fluidità; poichè soltanto in questo stato è possibile la circolazione dal punto di vista dello scambio degli umori tra gli organi lontani. Determinare il grado di « fluidità » significa valutare una proprietà essenziale del sangue, la sua viscosità;

2° la viscosità di una soluzione acquosa è in gran parte dipendente dal contenuto in sostanze colloidi. E' lecito prevedere che la determinazione della viscosità, prescindendo affatto dal punto di vista emodinamico, possa costituire un prezioso mezzo di ricerca per quelle manifestazioni, le quali sono legate alla presenza di questo gruppo di sostanze. La importante funzione che compiono queste sostanze è già caratterizzata dal fatto che ad esse fra le altre appartengono le albumine. D'altronde in seguito alle moderne ricerche fisico-chimiche sono sopratutto le sostanze colloidi quelle che occupano in prima linea il campo dell'interesse generale.

Il motivo principale per cui la viscosità occupa in medicina un posto così umile io lo trovo nella mancanza di un metodo *sufficientemente semplice e sicuro* per poterla determinare. Una volta conosciuto questo metodo, non si faranno a lungo aspettare delle estese ricerche, che daranno *importanza pratica* alla determinazione della viscosità.

Questo convincimento mi ha spinto a costruire un apparecchio il quale accoppiasse al più facile e comodo maneggio possibile una sufficiente esattezza pratica. Io spero di aver realizzato questi intenti nel viscosimetro qui brevemente descritto. Io ne ho gia matematicamente stabilito il principio in una mia precedente pubblicazione « Viscositas der Blutes und Herzarbeit » (1). Brevemente esso si può definire nel modo seguente:

Quanto maggiore è la viscosità di un liquido, ossia quanto più esso è denso, tanto più è difficile di spingerlo a traverso i vasi sottili, i cosiddetti capillari. Se si vuole con liquidi di diversa viscosità ottenere non per tanto una eguale ampiezza di onda fluente, bisogna variare in tal modo la forza di propulsione e la durata della stessa che i prodotti corrispondano fra loro nella stessa proporzione che i valori della viscosità dei liquidi da esaminare: e cioè quanto maggiore è la viscosità tanto maggiore deve essere la forza di propulsione, o se questa resta invariata, tanto più lunga la durata della pressione.

Inoltre:

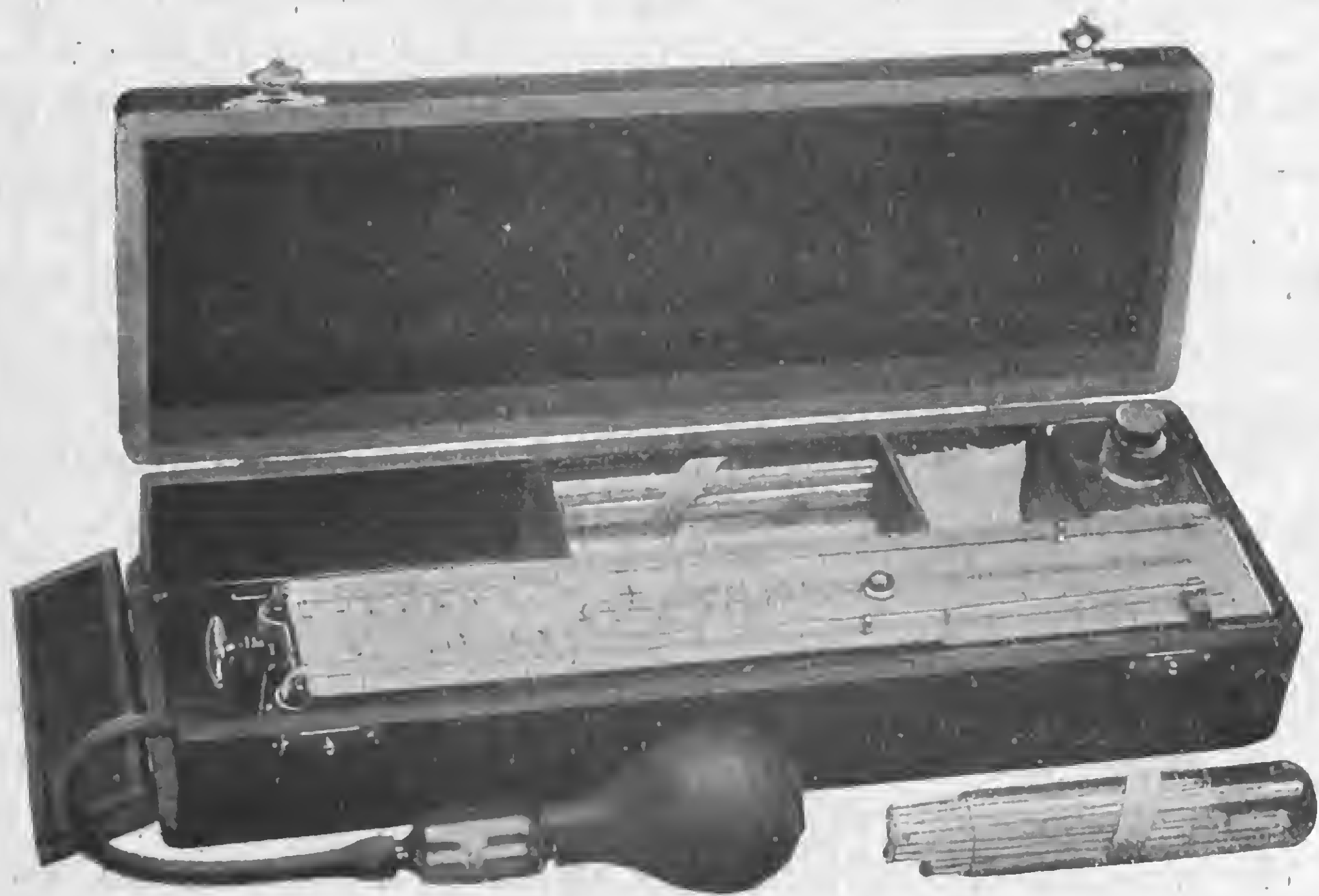
Se si sospinge un determinato liquido attraverso un dato capillare, l'ampiezza dell'onda fluente è tanto maggiore quanto maggiore è il prodotto (la resultante)

(1) Viesteljahrschrift der Naturf. Ges. Zûrich, Jahr., p. 51, 1906.

della forza di pressione e del tempo della pressione, ossia quanto più alta è la pressione o, restando questa invariata, quanto più lunga è la durata della stessa.

Il prodotto: pressione moltiplicata per il tempo di pressione, è dunque da un lato proporzionale al valore della viscosità del liquido da esaminare, di cui un determinato volume viene sospinto attraverso un dato capillare; e d'altra parte esso è proporzionale al volume di onda fluente di un determinato liquido che, sotto diverso rapporto della forza di pressione e della durata della stessa, attraversa un secondo capillare.

E da ciò si deduce: questo volume di onda fluente è proporzionale a quel valore (grado) di viscosità e perciò può venire utilizzato come massima corrispondente della medesima.

L'apparecchio pratico che utilizza questo principio teorico è ora oltremodo semplice: due sottili pipette calibrate sono collegate fra loro e con una presa d'aspirazione per mezzo di un tubo a T; esse terminano ciascuna in un capillare che viene attraversato per primo quando mercè l'aspirazione il liquido deve entrare nella pipetta.

L'una è destinata per il sangue e l'altra per l'acqua e i calibri sono tali che per riempirle è sufficiente una goccia. Con la pera di aspirazione si aspira finchè il campione di sangue da esaminare abbia riempito la sua pipetta fino ad un segno stabilito, in tal guisa che l'annesso capillare sia attraversato da una quantità di sangue determinata.

Il contemporaneo passaggio dell'acqua attraverso il capillare parallelo, esercitandosi la forza aspiratrice attraverso lo stesso tubo a T, avviene precisamente nello stesso tempo e sotto la stessa precisa differenza di pressione. Il volume di acqua entrato nella pipetta rappresenta perciò la relativa misura della viscosità del sangue aspirato. Essendo questo volume di acqua misurato per mezzo di graduazioni sulla pipetta, si può leggere direttamente sulla stessa il valore ricercato.

L'esecuzione pratica della ricerca si presenta così semplice che ½ minuto dopo

la raccolta di una goccia di sangue ottenuta dalla puntura di un dito si trova il valore cercato e dopo un altro minuto l'apparecchio è di nuovo pronto per l'uso.

Io ho già fatto un gran numero di ricerche pratiche. Queste da un lato mi hanno fatto conoscere le esigenze a cui un apparecchio di uso clinico deve soddisfare e d'altra parte esse mi diedero una risposta ad un certo numero di questioni la cui soluzione era necessaria per poter costruire un metodo esatto.

I resultati ottenuti sono brevemente riassunti nel modo seguente (1):

1° Si fanno nei singoli individui parecchie ricerche l'una dopo l'altra, e così i singoli valori dànno una differenza dal valore medio trovato nei rispettivi pazienti che al massimo raggiunge il 2 %.

2° Se si fanno nei singoli individui parecchie ricerche in diverse condizioni di temperatura dell'ambiente, si osserva con l'ammontare della temperatura una diminuzione della viscosità e cioè per ogni 5° quasi esattamente il 4 %.

3° Facendo ricerche in un gran numero d'individui, si osservano nei sani delle oscillazioni individuali di circa 15 % dal valore medio (valore medio di 4.5 alla temperatura ambiente di 17°) e nei malati di più del 50 %.

Dalle ricerche eseguite noi possiamo dedurre:

I valori ottenuti nelle ricerche negli individui sani e malati mostrano così forte oscillazione, che al paragone i possibili piccoli errori d'osservazione non hanno alcuna importanza. Inoltre le oscillazioni della temperatura osservate nella camera del malato esercitano un'influenza così lieve, che è trascurabile. Per le variazioni di temperatura più forti si può calcolare che per ogni 5° al disopra di 17° di temperatura dell'ambiente si deve aggiungere il 4 % al valore trovato e per ogni 5° al disotto di 17° si deve sottrarre la stessa percentuale.

Per ottenere dei valori esatti ha molta importanza il modo di raccogliere il sangue. In conseguenza della stasi la viscosità può essere considerevolmente aumentata. Perciò bisogna possibilmente evitare d'impiegare per la ricerca il sangue da stasi, cosa che si ottiene nel miglior modo, attivando la circolazione locale prima di fare la puntura al dito, mercè un breve maniluvio caldo seguìto da massaggio.

Fra i numerosi problemi che si presentano o la cui soluzione è resa possibile con la introduzione in medicina della determinazione della viscosità, io ne indicherò soltanto alcuni:

La correlazione della viscosità con la circolazione e la respirazione negli individui sani e nei malati; l'influenza esercitata dal genere della nutrizione, dall'uso delle bevande, dal riposo, dal lavoro fisico, dal clima e dalle altitudini, dalla presenza di sostanze solute e sospese nel sangue; le variazioni della viscosità determinate dalle sostanze medicinali, dalle tossine batteriche, e sopratutto dalle malattie constituzionali e da quelle del ricambio materiale, quali la gotta, il diabete, ecc.

Bisogna inoltre notare che la determinazione della viscosità del sangue non ha semplicemente importanza dal punto di vista meccanico (2) (per il lavoro im-

(1) Vedi Münchener med. Wochenschrift, n. 45, 1907.
(2) Riscontra il nostro lavoro: *Viscositas der Bentes und Herzarbeit.* Viesteljahrsschrift der Nat. Ges Zurich, Jahr., p. 51, 1906.

posto al muscolo cardiaco) ma anche clinico: per esempio è lecito supporre che la viscosità sia in stretto rapporto con le cause determinanti le diverse specie di edemi, e non è impossibile che qualche malattia abbia un equivalente specifico in una speciale alterazione del grado di viscosità del sangue: ed in tal caso tale variazione costituirebbe un prezioso indice diagnostico.

(L'apparecchio sopra descritto si può ottenere dalla ditta fabbricante I. G. Cramer, Spiegelgasse V., Zurich).

V.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal prof. C. FEDELI

# Sulle alterazioni morfologiche e cromatiche dei leucociti e sul valore e sul significato dei leucociti a contenuto adiposo nel sangue circolante.

Rivista sintetica del dott. O. TORRI, assistente e libero docente.

In una breve comunicazione preventiva alla R. Accademia Medica di Torino, Cesaris-Demel, nel giugno 1906, richiamò l'attenzione degli osservatori sulle alterazioni degenerative che si potevano dimostrare nei leucociti del sangue circolante e degli organi ematopoietici, adoperando il metodo della colorazione a fresco, metodo sul quale l'A. stesso aveva già precedentemente insistito per lo studio di alcune proprietà morfologiche del leucociti e degli eritrociti.

Cesaris-Demel fece queste sue osservazioni sopra una estesa serie di animali in preda a svariati stati anemici, o ad avvelenamenti o ad infezioni acute e croniche, locali o generali, o sopra ammalati dell'ospedale e delle cliniche di Pisa, concludendo che non solo nell'uomo ma anche negli animali inferiori e nei mammiferi in molti stati patologici si hanno veri e propri stati degenerativi, che ci sono appalesati da alterazioni morfologiche e cromatiche del nucleo o del protoplasma o delle varie granulazioni contenute nel protoplasma stesso. Egli fermò la propria attenzione specialmente su queste ultime (fino ad ora quasi completamente sfuggite a chi in queste ricerche si valeva dei comuni metodi di fissazione e di colorazione de sangue) deducendone che nei leucociti circolanti, per le alterazioni dimostrabili nelle granulazioni, noi possiamo dimostrare per cause tossiche delle vere e proprie degenerazioni albuminoidi, assolutamente simili a quelle che noi vediamo manifestarsi per le stesse cause, negli elementi cellulari degli altri tessuti. Le principali alterazioni nelle granulazioni, che si trovano in questi casi, sono le seguenti: 1° Fusione delle granulazioni leucocitarie in masse sempre più grosse. 2° Metacromasia distinta che presentano alcune granulazioni prima di fondersi o le masse derivanti da questa fusione di fronte alle granulazioni non ancora alterate. 3° Scoloramento talora ine-

guale con rigonfiamento di tutte o di alcune granulazioni. Quando queste alterazioni sono leggiere, possono regredire e l'elemento, che le contiene, ritornare allo stato normale, quando sono gravi conducono alla completa distruzione dell'elemento stesso.

Cesaris-Demel poi, aggiungendo al Brillantcresylblau (il colore cioè che meglio di ogni altro si presta per queste colorazioni a fresco) anche il Sudan III, potè dimostrare nei leucociti anche una vera e propria degenerazione grassa, la quale non potè mai essere osservata coi precedenti metodi di fissazione al calore, all'alcool, alcool ed etere, ecc. ecc. La degenerazione grassa dei leucociti può essere o meno preceduta dalla degenerazione albuminosa e come questa può essere più o meno diffusa, più o meno intensa e le gocciole adipose possono originarsi o dalle granulazioni leucocitarie o direttamente dal protoplasma intergranulare.

In queste ricerche il citato A. ha tenuto conto della presenza ben nota e delle variazioni fisiologiche nella piccola quantità di grasso, che normalmente è contenuto in forma granulare nei leucociti (ed è quindi dimostrabile coll'uso del Sudan III), tenendo presente che questo può aumentare dopo i pasti e nei prolungati digiuni.

Dalle sue osservazioni infine trasse la conclusione generale che « Quando le alterazioni degenerative sono diffuse ad un grande numero di leucociti circolanti, sono indice di una intossicazione per via ematogena ed avente un'azione specifica o per lo meno preponderante nel sangue, quando invece interessano pochi elementi, ma questi in modo più intenso, sono spie di un processo degenerativo o infiammatorio locale nell'organismo, che per la mancanza di altri segni potrebbe passare inosservato ».

Cesaris-Demel, come è già accennato in questa sopracitata conclusione, si avvide come alle volte la degenerazione grassa, pur essendo molto intensa in alcuni rari leucociti circolanti (tanto da occuparne completamente la massa protoplasmatica in forma di grosse gocce, talora avvolgenti completamente il nucleo) non si vedeva affatto negli altri più numerosi che si presentavano poco o punto alterati. Ricercò la causa di questo non sospettato reperto e si avvide che questo era reperibile nei casi nei quali esisteva nell'individuo in esame qualche focolaio infiammatorio passato a suppurazione. Egli non credette quindi illogica l'illazione che questi globuli bianchi sovraccarichi di grasso avessero una origine locale, derivassero dal focolaio infiammatorio suppurativo per una successiva loro penetrazione in circolo e vi stessero quindi a rappresentare veri e propri corpuscoli purulenti circolanti e potessero quindi colla loro presenza essere la spia di processi infiammatori, che per la mancanza di altri segni avrebbero potuto passare inosservati. Dopo aver confermato le prime accidentali osservazioni con prove sperimentali negli animali e sopra casi osservati nell'uomo in vita e controllati al tavolo necroscopico, egli credette utile di fare di questa osservazione oggetto a parte in una nota immediatamente successiva alla prima e nella quale il reperto in circolo di leucociti sovraccarichi di grasso era supposto quale un reperto specifico di infiammazioni purulente. Cesaris-Demel però fino da allora invitando i clinici a ripetere ed estendere queste prime osservazioni al massimo numero possibile di casi, ammise aprioristicamente che questo criterio diagnostico potesse in qualche caso fallire e che solo l'esperienza continuata potesse indurci a conclusioni sicure a suo riguardo.

La relativa facilità del metodo indicato da Cesaris-Demel, fino allora poco od imperfettamente applicato, l'interesse del problema proposto, invogliò subito molti osservatori a ripetere ed estendere queste prime osservazioni e cominciò a fiorire così una letteratura, nella quale più che alle variazioni qualitative e quantitative dei leucociti, sulle quali fino allora si era tanto insistito, si badò alle vere e proprie alterazioni che i leucociti stessi, come gli elementi degli altri tessuti, potevano presentare per il loro frequente ed immediato contatto coi tossici eventualmente presenti nel plasma sanguigno o nei tessuti.

E' giustizia però il ricordare come precedentemente a Cesaris-Demel il Guyot, osservando gli elementi corpuscolari sanguigni sopra preparati di sangue semplicemente strisciato e disseccato sul vetrino, in determinate condizioni patologiche (mai nel sangue di individui normali) osservò che alcuni globuli bianchi, e prevalentemente i polinucleati, presentavano un aspetto bollicinoso, dovuto ad alterazioni di omogeneità del protoplasma cellulare per effetto di processi degenerativi. Egli distinse i corpi rifrangenti così differenziati dalle granulazioni eosinofile e colle specifiche reazioni istochimiche di comune conoscenza non riuscì a identificarli nè con gocciole di grasso, nè con granulazioni fucsinofile, siderofile, iodofile, amilacee, ecc. precedentemente note, e per esclusione credette concludere rappresentassero semplicemente « vacuoli protoplasmatici ». Riscontrò questa alterazione degenerativa nella polmonite, nella risipola, nella artrite, nella tubercolosi acuta, nella stafilococcemia, ecc., e in questi casi, per il loro basso peso specifico, osservò che si disponevano a galla del sangue raccolto a coagulare, aumentando così lo strato incoloro del coagulo. Queste osservazioni però per l'imperfetto metodo adoperato, per quanto richiamassero l'attenzione sopra fatti degenerativi non ancora considerati nei leucociti, passarono pressochè inosservate, nè l'autore stesso, nè altri le approfondirono successivamente.

Ora io avendo avuta opportunità di seguire in parte il Cesaris-Demel nelle sue prime ricerche, di apprenderne direttamente il metodo, fui dei primi ad occuparmi di questo argomento, e valendomi del materiale offertomi dalla Clinica alla quale appartengo, potei fare alcune osservazioni che formarono argomento di una mia pubblicazione.

Dalle mie osservazioni, che ascendono a 70 e che riguardano le più svariate malattie, potei concludere che in tutte le malattie infettive si ha la presenza in circolo di leucociti in degenerazione grassa, presentando essi nel loro protoplasma delle goccioline che si colorano col Sudan III, che variano per numero e per grandezza. La degenerazione grassa colpisce a preferenza i neutrofili e gli eosinofili e può essere di intensità varia a seconda della quantità in circolo dei leucociti sudanofili. Potei osservare che esiste un rapporto tra la malattia che colpisce l'organismo e la degenerazione grassa dei leucociti; infatti nella broncopolmonite, polmonite e nelle suppurazioni gravi la degenerazione grassa è diffusa, mentre nelle suppurazioni lievi, nelle pleuriti essudative la degenerazione grassa è mediocre o lieve. In tutti i casi poi di suppurazione, tranne tre, constatai la presenza in circolo di corpuscoli purulenti, i quali mentre erano abbastanza numerosi nelle gravi suppurazioni, erano piuttosto rari nei casi meno gravi. Nei tre casi di suppurazione, in cui non osservai la presenza in circolo di corpuscoli purulenti, credetti che ciò dipen-

desse dal fatto che in due, defluendo il pus liberamente fuori dell'organismo, non si potesse avere secondo la supposizione di Cesaris-Demel l'assorbimento in circolo di corpuscoli purulenti dal focolaio suppurativo locale, e nel terzo caso di pleurite probabilmante specifica, ammisi che il riassorbimento di corpuscoli purulenti non si potesse avere per l'ispessimento fibroso considerevole della pleura. E dalle mie ricerche potei concludere che il reperto ematologico di Cesaris-Demel nelle suppurazioni è di grande interesse pratico, potendoci aiutare a diagnosticare la presenza di focolai suppurativi, che potrebbero passare inosservati.

Alle mie osservazioni seguirono quelle di Quarelli e Buttino. Questi fecero le proprie osservazioni sopra 60 casi di affezioni svariate e le ripeterono in vari periodi della malattia. Pur ammettendo questi AA. i due tipi di globuli sudanofili ammessi da Cesaris-Demel, trovano che esistono molte forme di passaggio tra quelli semplicemente degenerati e i veri corpuscoli purulenti. Ammettono la costanza di questi ultimi nei processi suppurativi (riaffermando così l'importanza diagnostica di questo reperto) quantunque alle volte siano accompagnati da forme intermedie. Essendo però possibile il reperto di veri corpuscoli purulenti in circolo in molteplici stati infettivi, ritengono giustamente si debba badare anche alla percentuale dei globuli sudanofili circolanti. Così il 90 % di questi in circolo sarebbe indice di processi suppurativi molto gravi, il 30-35 % di processi essudativi o suppurativi del tipo pneumonico o bronco-pneumonico, il 15-20 % di infezioni varie di lunga durata (tifo, reumatismo articolare, tubercolosi, ecc.). Dal complesso delle loro osservazioni ritengono poi assolutamente provata l'importanza che per la clinica devono assumere queste ricerche.

Cinotti estese le proprie osservazioni sopra 40 animali di specie diverse e in preda a malattie diverse. Egli distingue due specie di leucociti sudanofili, cioè leucociti con semplice degenerazione grassa (nucleo integro e protoplasma con gocce adipose medie e piccole e non molto numerose) e corpuscoli purulenti (nucleo malamente tingibile e protoplasma con abbondanti gocce adipose quasi sempre grandi). Il Cinotti in seguito alle sue ricerche ritiene che negli animali, nei quali trovansi circolanti nel sangue delle tossine, è dimostrabile una degenerazione grassa dei leucociti causata dall'azione steatogena delle tossine sul protoplasma leucocitario. Cinotti inoltre avendo constatata la presenza in circolo di corpuscoli purulenti in animali con focolai suppurativi, ritiene che questo reperto sia di alto valore semeiologico, e possa mancare solamente quando si abbiano focolai incistidati o suppurazioni aperte, nei quali casi mancano le condizioni dell'assorbimento in circolo dei corpuscoli purulenti.

Comessatti estese le proprie osservazioni sopra 75 casi di affezioni morbose diverse ed osservò che i leucociti sudanofili (rappresentati quasi sempre da neutrofili, raramente dagli eosinofili, quasi mai dai linfociti e dai basofili) raggiungono il massimo numero nella polmonite, broncopolmonite, osteomielite acuta, meningite cerebrospinale epidemica. Anzi, secondo Comessatti, questo reperto ematologico può servire per la diagnosi differenziale tra meningite cerebro-spinale e meningite tubercolare. Nel tifo invece, non associato a complicanze, egli non trovò mai nel sangue una percentuale superiore al 25 %. In queste varie affezioni morbose secondo il citato A. la coesistenza dei globuli purulenti mentre è frequente nella polmonite e bronco-

polmonite, è costante invece nella meningite cerebro-spinale, nell'osteomielite acuta e nelle linfoadeniti acute suppurative. Comessatti poi trova che sono rari i casi di individui affetti da focolai cronici infiammatori del tipo suppurativo, come ad esempio l'empiema, in cui manchino nel sangue i sudanofili e tra questi in ispecie i globuli purulenti, e in caso di reperto negativo, che è sempre l'eccezione, si può sempre invocare la cronicità del processo e l'incapsulamento del focolaio. In queste ricerche Comessatti, sebbene incidentalmente, accenna a processi degenerativi dimostratici dalla presenza di granuli o blocchi metacromatici nei leucociti, ai quali aveva Cesaris-Demel accennato nella sua prima nota.

De Marchis eseguì numerose ricerche sopra 119 casi diversi collo scopo preciso di controllare il reperto ematologico da Cesaris-Demel indicato come specifico delle infiammazioni purulente. Egli constatò che sebbene in condizioni fisiologiche, dopo l'ingestione cioè o l'iniezione di sostanze grasse e in certe condizioni morbose, in cui non si ha accenno a suppurazione, si possano avere in circolo leucociti carichi di gocce di grasso di media grandezza, pure questi sono molto rari, a differenza di ciò che avviene nelle suppurazioni, nelle quali i leucociti sono carichi di grosse gocce di grasso e molto numerosi. Il De Marchis concluse quindi che il reperto ematologico indicato da Cesaris-Demel può essere utile per diagnosticare un ascesso in via di formazione, mentre questo reperto manca quando la flogosi è nel periodo di infiltramento; può essere utile per diagnosticare anche negli ascessi aperti, in cui il reperto del Cesaris-Demel manca, la formazione di nuove saccocce; può essere utile per la diagnosi di natura degli essudati pleurici, per la diagnosi di forti infiltramenti del parametrio con presenza di pus, di processi suppurativi di organi interni, di certe pneumoniti con sintomatologia oscura. Non essendo mai occorso al De Marchis alcun caso con reperto evidente di corpuscoli purulenti piuttosto numerosi, in cui non esistesse una suppurazione chiusa, egli conclude che il reperto ematologico indicato da Cesaris-Demel è di grande valore semeiologico per la diagnosi di infiammazioni purulente. De Marchis infine dopo avere escluso o che si tratti di leucociti che in circolo abbiano subìto la degenerazione grassa, o che si tratti di veri corpuscoli purulenti riassorbiti dal focolaio purulento e tornati in circolo, ritiene, anche in seguito a ricerche fatte sugli animali, che si tratti di fagociti che caricatisi nel focolaio infetto di gocce di grasso provenienti dalla degenerazione degli elementi dell'ascesso rientrano nel circolo sanguigno o linfatico.

Romanelli, riconoscendo l'importanza del problema posto da Cesaris-Demel e la bontà del metodo proposto, ritiene che tra i leucociti bollicinosi descritti precedentemente dal Guyot e i leucociti a granulazioni sudanofile di Cesaris-Demel esista una grande affinità ed esprimano la stessa alterazione degenerativa, contrastando così colle precedenti conclusioni del Guyot stesso che « avendo osservato che con tutti i metodi di colorazione del grasso i corpicciuoli da lui dimostrati rimanevano regolarmente scolorati, li aveva identificati a vacuoli protoplasmatici ». Comunqne sia, Romanelli estese le proprie osservazioni in clinica sopra 122 casi di malattie diverse e sopra molteplici animali variamente intossicati ed infettati. Nei primi ebbe reperto positivo (osservò cioè degenerazioni leucocitarie in vario grado di intensità) nel 65 % dei casi e specialmente nei processi morbosi occompagnati da batterioemia, febbre intensa, leucocitosi, negativo nel restante 35 %. Dei 122 casi

studiati solo in 11 erano manifesti processi suppurativi locali e in questi Romanelli trovò solo 6 volte la presenza di leucociti a granulazioni sudanofile, venendo così, unico tra i tanti osservatori, a negare importanza al reperto indicato come specifico da Cesaris-Demel per le infiammazioni purulente.

Colle prove sperimentali, sia provocando infezioni ed intossicazioni generali, sia provocando suppurazioni locali, se dimostrò pure, come nell'uomo, la comparsa di svariate alterazioni degenerative nei leucociti, non trovò costante nè specifica la presenza di corpuscoli purulenti nelle infiammazioni suppurative locali. E' utile il ricordare però come il Romanelli nelle sue osservazioni cliniche e sperimentali non abbia adoperato esclusivamente il metodo di colorazione a fresco, ma si sia valso del metodo primitivamente usato dal Guyot, dell'esame diretto del sangue essiccato per semplice strisciamento, sia del metodo successivamente proposto dal Guyot stesso di fissazione del sangue con formalina e successiva colorazione con ematossilina e Sudan III, metodi meno precisi e che non possono assolutamente essere paragonati per finezza di dettaglio e costanza di risultati al semplice metodo della colorazione a fresco.

La questione era a questo punto quando Cesaris-Demel pubblicò una sua nuova nota sulle modificazioni cromatiche e morfologiche e sul significato dei leucociti in attività fagocitica nel sangue circolante. In questa nota l'A. riferisce sopra osservazioni fatte esclusivamente sul coniglio, provocando in questo animale con vari artifici sperimentali, reazioni infiammatorie locali, varie per natura (sierose, sierofibrinose, fibrinose, fibrinoso-purulente, purulente, ecc.), per durata e per esito. Con queste osservazioni egli trova che esiste sempre uno stretto parallelismo tra le alterazioni degenerative che presentano i leucociti essudati nel focolaio infiammatorio (che si possono aspirare con una siringa ed esaminare immediatamonte a fresco col solito metodo) e le alterazioni degenerative che si possono dimostrare in alcuni rari leucociti circolanti dello stesso individuo; per cui dall'esame del sangue in questi casi possiamo con grande frequenza formarci un concetto preciso sulla natura e sull'andamento del focolaio infiammatorio.

Relativamente poi alle alterazioni cromatiche e morfologiche presentate dai leucociti alterati, fossero questi presi dal focolaio infiammatorio o dal sangue circolante, egli ritiene si debbano ascrivere a due ordini di fatti. A un vero processo degenerativo ed a un fenomeno fagocitario (e gli elementi fagocitati sono leucociti, o elementi di tessuti interi o frammentati, microrganismi, gocciole di grasso, ecc.), avvicinandosi con questa interpretazione a quanto da altri autori contemporaneamente era stato supposto (Quarelli e Buttino, De Marchis, ecc.). Come conclusione generale egli infine dice che « l'esame del sangue con la colorazione a fresco non ci conduce solo dunque, colla presenza nel sangue circolante di leucociti a granulazioni sudanofile, alla diagnosi di qualche focolaio infiammatorio purulento, ma ci permette anche, colla dimostrazione di altre alterazioni degenerative e fagocitarie, sempre nei leucociti circolanti, di fare la diagnosi di altri focolai infiammatori, indicandocene con una certa probabilità la natura, in certi fortunati casi anche la sede e di seguirne lo svolgimento, le eventuali modificazioni e di constatarne la guarigione che ci è costantemente indicata dalla scomparsa dal circolo dei leucociti comunque alterati.

Successivamente a questa nota Micheli continuando ad occuparsi esclusivamente dell'importanza diagnostica dei corpuscoli purulenti e limitando le proprie osservazioni ad uno studio comparativo tra menengite purulenta e meningite tubercolare, trovò che in 8 casi della prima (determinata da diplococchi, o da meningococchi, o da cocchi piogeni) si aveva una percentuale di 50-80 % di corpuscoli sudanofili circolanti colla costante concomitante presenza di veri corpuscoli purulenti, che venivano così ad assumere l'importanza di un vero reperto specifico, perchè questi non si osservarono mai invece nei casi di meningite tubercolare.

Michele e Guglielmo Schifone estesero le proprie osservazioni sopra 50 casi di affezioni morbose diverse. Questi AA., ammessa la nota distinzione tra leucociti con nucleo integro e contenenti piccole e medie granulazioni sudanofile e leucociti che presentano insieme alle più profonde alterazioni istologiche, voluminose gocce di grasso (corpuscoli di Cesaris-Demel), vengono alla conclusione che mentre i primi si possono riscontrare nelle più svariate affezioni morbose, i secondi invece si osservano solo nei casi con processi suppurativi, ed il numero dei corpuscoli purulenti nel sangue circolante è in stretto rapporto colla estensione della suppurazione. M. e G. Schifone hanno constatato la presenza di globuli purulenti nel sangue anche in qualche caso in cui non si aveva un processo suppurativo, ma il loro numero non era considerevole avendosene solo da 1 a 3 %, mentre nei processi suppurativi la percentuale dei globuli purulenti è sempre elevata e spesso superiore al 20 %. Concludono così che il reperto ematologico di Cesaris-Demel nelle suppurazioni ha grande interesse dal punto di vista clinico-diagnostico.

Biondi e Galassi somministrando a cavie e conigli dell'ossido di antimonio hanno constatato costantemente ed in breve tempo la comparsa nel sangue di leucociti polinucleati sudanofili, il cui numero andava diminuendo fino a scomparire cessando la somministrazione dell'antimonio; e lo stesso reperto hanno avuto esaminando il sangue di 15 operai delle miniere delle vicinanze di Cagliari per l'estrazione della stibina, dalla quale poi viene ricavato l'ossido di antimonio, l'antimonio regolo, ecc. In 12 di questi operai essi trovarono leucociti sudanofili, che raggiunsero anche il 15 %, e ne trovarono in numero maggiore e con granulazioni più grosse ed abbondanti negli operai più esposti all'assorbimento del metallo. Biondi e Galassi infine nei conigli avvelenati acutamente con fosforo hanno trovato pochi leucociti sudanofili, mentre erano in numero maggiore nei conigli avvelenati cronicamente; e nei conigli avvelenati cronicamente con arsenico hanno notato pure la comparsa, ma non costantemente ed in scarso numero, di leucociti sudanofili (2-3 %).

Benini poi studiando la presenza dei leucociti sudanofili nella infezione difterica, sopra 10 casi di angina difterica grave, 29 non grave, 4 di angina non difterica, 18 di crup difterico e 6 di laringiti non difteriche, trovò frequenti granulazioni sudanofile nei leucociti, quasi sempre nei polinucleati e mai molto grosse. Le trovò abbondanti (50 %) nelle forme gravi, nelle meno gravi meno abbondanti (20 %), nelle crupali scarsi (5-10 %), e in tutti i casi venivano a diminuire e successivamente a scomparire colla riduzione e scomparsa dell'essudato, e ne concluse affermando l'importanza diagnostica della ricerca delle granulazioni sudanofile nel sangue dei difterici.

Facchini e Milani ancora, studiando le modificazioni cromatiche e morfologiche dei leucociti del sangue circolante rilevabili colla colorazione a fresco secondo Cesaris-Demel, trovarono che nel digiuno (30 osservazioni sopra persone sane) si ha la comparsa di granulazioni sudanofile nella proporzione del 1-5 %, mentre anche i pasti abbondanti non hanno sensibile influenza sulla loro comparsa. Fecero poi 163 osservazioni sopra svariatissime forme morbose e confermarono l'enorme frequenza dei leucociti sudanofili (dal 30 al 90 %) spesso anche di corpuscoli purulenti nei processi setticopiemici con essudazione fibrinosa o fibrinoso-purulenta; nei processi infettivi, dove questa essudazione mancava, trovarono i leucociti sudanofili in numero molto minore; in casi poi di raccolte purulente piccole e saccate, per quanto talora rarissimi, osservarono frequentemente reperibili in circolo corpuscoli purulenti. Anche essi osservarono che colla guarigione i leucociti degenerati diminuiscono fino a scomparire, e che in casi di grave intossicazione compaiono pure leucociti sudanofili, mentre in altre malattie e cachessie (diabete, clorosi, ecc.) si trovano nei limiti normali. Questi AA. concludono con un giusto riserbo, ritenendo possibile l'eventualità di una diagnosi, col semplice reperto ematologico, di processo settico-piemico o di raccolta purulenta, ritenendo necessari ripetuti esami comparativi per giungere a conclusioni sicure.

Come si può agevolmente ricavare dalla letteratura sopra esposta, e che per la cura impiegata da me nel raccoglierla, credo quasi certamente completa, questa è quasi esclusivamente italiana.

Un'unica eccezione dovremmo fare ricordando una breve comunicazione di Jousset e Troisier « sur les granulations graisseuses des leucocytes du sang normal » nella quale questi AA. tendono ad interpretare in ogni caso la presenza di gocciole di grasso nei leucociti come un reperto assolutamente normale, nè modificabile da un prolungato digiuno (e l'osservazione è fatta sopra un'unica cavia digiunante), nè coll'ingestione di forti quantità di burro. Tralasciando di osservare come già Cesaris-Demel nella sua prima nota abbia ricordata e sempre tenuta presente la già conosciuta presenza normale di goccioline di grasso nei leucociti, e che così fecero anche altri AA. che lo seguirono, dirò che a togliere valore alle sopraricordate ed affrettate osservazioni dei due citati autori basti il constatare come essi non abbiano fatta alcuna osservazione sopra il sangue di uomini o di animali in preda a processi tossici od infettivi e quindi mancano dell'esperienza necessaria per trattare e concludere su questo argomento.

Dall'esame comparativo dei vari lavori che seguirono a quelli di Cesaris-Demel, noi vediamo dunque subito come le sue prime conclusioni furono nella massima parte confermate: sicchè oggi l'esistenza di veri e propri stati degenerativi nei leucociti è indubbiamente ammessa; stati degenerativi che ci sono dimostrati da variazioni cromatiche e morfologiche delle varie parti costituenti i leucociti stessi. Nessuno infatti dei vari osservatori che si occuparono di queste ricerche, poté negare che in molte affezioni morbose, tra le moltissime studiate, le alterazioni leucocitarie non siano facilmente reperibili e dimostrabili. E la conclusione è tanto più importante in quanto che risulta dallo studio di circa 800 casi clinici (tanti sono nel loro insieme quelli riferiti da Cesaris-Demel, Torri, Quarelli e Buttino, Comessatti, De Marchis, Romanelli, Schifone, Biondi, Benini, Facchini e Milani), dai

40 casi raccolti alla Scuola veterinaria da Cinotti, e dalle molteplici prove sperimentali fatte sopra animali di specie diversa da Cesaris-Demel, Romanelli, Biondi, ecc.

Ammessa dunque in massima l'alterazione degenerativa dei leucociti, la maggior parte degli AA. (Comesatti solo fa eccezione) si limitò allo studio di una delle più gravi tra le degenerazioni dimostrabili nei leucociti stessi, voglio dire della degenerazione grassa, poco curando o trascurando affatto le altre degenerazioni leucocitarie che si possono trovare o precedenti o concomitanti questa, come ha dimostrato Cesaris-Demel. Forse la facilità della reazione istochimica data dal Sudan III, la relativa frequenza colla quale può aumentare il contenuto adiposo dei leucociti, l'interesse clinico del reperto stesso contribuirono alla unilateralità della ricerca, che è desiderabile abbia ora a cessare, in modo che di tutte le alterazioni degenerative dei leucociti si abbia a tener debito conto.

Constatato dunque in condizioni patologiche l'aumento di contenuto adiposo, cioè di granulazioni sudanofile nel protoplasma dei leucociti, si vide che i leucociti così deformati si possono dividere in due specie sensibilmente diverse tra loro (Cesaris-Demel, Torri, Quarelli e Buttino, De Marchis, Schifone) e cioè: leucociti con nucleo integro a granulazioni sudanofile più o meno numerose e sempre piuttosto piccole e leucociti con nucleo profondamente alterato e granulazioni sudanofile abbondanti e voluminose talora da occupare completamente la massa protoplasmatica. I primi sono detti « leucociti sudanofili » e nelle forme più semplici corrispondono a quelli reperibili in scarso numero fisiologicamente (Cesaris-Demel, Torri, Quarelli e Buttino, De Marchis, Schifone) e possono aumentare dopo il pasto, specialmente se questo è composto di sostanze grasse (Cesaris-Demel, Quarelli e Buttino, De Marchis, Schifone), o quando le sostanze grasse vengano iniettate (Quarelli e Buttino), o in seguito a digiuni prolungati (Cesaris-Demel, Facchini e Milani) e più specialmente, in vario grado a seconda dei casi, aumentano in svariatissimi e moltissimi stati tossici ed infettivi. I secondi si trovano nelle infezioni nelle quali si abbia una intensissima essudazione leucocitaria (polmoniti, broncopolmoniti, meningiti purulente, ecc.) e specialmente nei casi nei quali il processo infiammatorio abbia condotto alla formazione di una raccolta purulenta, e per questo furono detti corpuscoli purulenti o più giustamente corpuscoli di Cesaris-Demel, dal primo autore che li ha descritti.

Tra queste forme, come hanno fatto osservare Quarelli e Buttino e come certamente avevano osservato anche altri AA. pur senza dichiararlo esplicitamente, si trovano infinite forme di passaggio, che costituiscono gli anelli di congiunzione tra le forme più semplici, nelle quali esistono piccole e scarse goccioline adipose, e quei grossi ammassi di gocciole adipose, nei quali la forma e i costituenti del primitivo elemento cellulare non si distinguono più.

La constatazione, alla quale abbiamo a varie riprese accennato, che leucociti a granulazioni sudanofile si trovino e subiscano delle variazioni numeriche anche fisiologicamente, ci rende subito manifesto come non basti la semplice presenza di grasso nel protoplasma di un leucocita per farcelo ritenere un fatto di natura patologica. Perchè si tratti di questo occorre intervengano altri fattori: o il numero dei globuli bianchi così deformati deve essere sempre elevato ed oscillante dal 15

al 90 %, anche quando il contenuto adiposo nei singoli elementi colpiti sia molto scarso, o la quantità di grasso contenuto nel protoplasma leucocitario deve essere molto abbondante, anche quando pochissimi elementi lo presentino nel loro interno. Relativamente al rapporto numerico dei leucociti sudanofili quali furono trovati dai vari AA. in varie infezioni, rimando il lettore a quanto fu osservato dai vari AA. a questo proposito, come io ho ampiamente riassunto in principio di questa rivista. Ma l'aumento di contenuto adiposo, sia per numero di leucociti colpiti, sia per intensità nei singoli leucociti, si può e si deve sempre ritenere unicamente come l'espressione di un processo degenerativo come dapprima Cesaris-Demel e successivamente Torri, Cinotti, Schifone, Romanelli hanno sostenuto? Si può subito rispondere negativamente, giacchè alcuni autori (Quarelli e Buttino, De Marchis, Cesaris-Demel (nella sua terza nota), Comessatti, Schifone (con alcune restrizioni) l'hanno già supposto e dimostrato.

Risulta dunque dalle osservazioni di questi autori che ad aumentare il contenuto adiposo dei leucociti concorre in gran parte anche l'attività fagocitica, che noi sappiamo propria ed insita di questi elementi. Od è grasso circolante in gocce libere (d'origine alimentare, o derivante da elementi degenerati e disciolti) che nel circolo stesso viene inglobato dai leucociti, od è grasso assorbito dai leucociti negli interstizi dei tessuti e successivamente trasportato in circolo. In questi casi si tratta o del grasso proprio del tessuto cellulo-adiposo diffusissimo nel nostro organismo e che può essere dissociato o fuso da qualche processo infiammatorio distruttivo, o si tratta di grasso derivante da elementi primitivamente degenerati e disfatti, nella massima parte dei casi elementi stessi leucocitari, più raramente elementi parenchimatosi di altri tessuti.

Cesaris-Demel nella sua terza nota ci dà una dimostrazione cronologica di questo fenomeno, che sarebbe ora troppo lungo il riassumere.

Se però il fenomeno fagocitismo ha gran parte nel sovraccaricare di grasso il protoplasma leucocitario, non entra come unico fattore nella produzione di questo fenomeno, che si deve pur sempre ritenere come un vero e proprio processo degenerativo per l'azione steatogena che svariatissimi tossici o nell'interstizio dei tessuti o nel sangue circolante possono esercitare sui leucociti stessi, come sappiamo esercitare sopra elementi cellulari di altri tessuti. E questo è quello che vediamo avvenire ed indubbiamente avviene in molte intossicazioni ed in molte infezioni.

L'essersi poi, come ho detto, la massima parte degli AA., nello studio dei leucociti col metodo di colorazione a fresco proposto da Cesaris-Demel, specialmente interessati alla ricerca dei leucociti a granulazioni sudanofile, ha fatto sì che abbiamo avuto rapidamente raccolto un abbondante numero di casi, per giudicare più dell'importanza diagnostica e prognostica che questo reperto poteva assumere, e specialmente per vedere se alla comparsa in circolo dei corpuscoli di Cesaris-Demel si doveva quel significato di reperto specifico, come dapprincipio sostenne il Cesaris-Demel stesso. Dall'esame comparativo di queste osservazioni io ritengo lo stato attuale della questione si possa riassumere nelle 4 conclusioni che verrò ora illustrando.

I. *La presenza dei corpuscoli di Cesaris-Demel nel sangue circolante non si deve ritenere come un reperto assolutamente specifico delle infiammazioni purulente, nel senso, che questo reperto si può trovare anche in altri casi.*

Infatti io medesimo e successivamente De Marchis osservammo che nella polmonite fibrinosa quando comincia la fluidificazione dell'essudato endoalveolare, e fino a che dura l'assorbimento dell'essudato, si trovano corpuscoli di Cesaris-Demel circolanti, e lo stesso fu trovato avvenire da Comessatti e Quarelli-Buttino nella polmonite e nella broncopolmonite. M. e G. Schifone trovarono anche rari corpuscoli di Cesaris-Demel in un caso di pleurite essudativa, in un altro di embolismo cerebrale ed in uno di pneumonite crupale, tanto da concluderne che la presenza dei corpuscoli di Cesaris-Demel possa aversi all'infuori di qualsiasi processo suppurativo, conclusione però che parmi azzardata e perchè si basa sopra un numero troppo ristretto di casi, e perchè è dedotta esclusivamente dalla osservazione senza essere convalidata, come pur sarebbe necessario per poter concludere in modo preciso a questo riguardo, dal reperto anatomico.

Corpuscoli di Cesaris-Demel furono trovati nel sangue circolante anche in casi di pleuriti, peritoniti, meningiti purulente; ma queste rientrano naturalmente nel primo gruppo di infezioni suppurative per le quali Cesaris-Demel aveva indicato il reperto specifico, tantochè il reperto era stato trovato presente dal Cesaris-Demel stesso in peritoniti suppurative determinate sperimentalmente.

L'eccezione dunque riguarda unicamente i casi di infiammazioni polmonari con intensa essudazione leucocitaria (pneumoniti e bronco-pneumoniti) delle quali forme morbose Cesaris-Demel nelle prime sue osservazioni non aveva tenuto conto.

II. *Nei casi di infiammazioni purulente il reperto nel sangue circolante dei corpuscoli di Cesaris-Demel si trova nel massimo numero dei casi, e può essere dunque di utile sussidio diagnostico e prognostico.*

Fu infatti constatata la loro presenza in moltissimi casi da Torri, Quarelli e Buttino, De Marchis, Cinotti, Comessatti, Schifone. Mancò solo in casi rari ed eccezionali secondo De Marchis costituiti dai processi suppurativi di minima entità come il foruncolo e l'orzaiuolo, oppure secondo Torri e De Marchis stesso quando per comunicazioni del processo suppurativo coll'esterno, il pus possa liberamente fluire e ne resti così impedito o diminuito l'assorbimento, o quando esistano dense membrane fibrose (come aveva presupposto Cesaris-Demel) attorno alla raccolta purulenta (Torri, Cinotti, Comessatti). La costanza e la sicurezza di questo reperto ha fatto sì che in molti casi abbia già servito di guida al pratico per intervenire o meno in casi di sospette raccolte purulente, e il reperto anatomico nei casi letali o il successivo andamento clinico confermarono pienamente la giustezza della diagnosi. Ed infatti Torri a pag. 9 del suo lavoro, De Marchis a pag. 11 e 13, Cinotti a pag. 15 ce ne riferiscono degli interessantissimi esempi.

III. *Il reperto dei corpuscoli di Cesaris-Demel in circolo ha un indubbio valore diagnostico differenziale e quindi necessariamente prognostico, per alcune manifestazioni morbose che per gli altri segni clinici potrebbero fra loro essere confuse.*

Tralasciando ora di ripetere quanto si riferisce alla possibilità di diagnosticare dall'esame ematologico il graduale trasformarsi di un essudato sieroso in essudato purulento, alla possibilità per questo mezzo di seguirne l'assorbimento o la scomparsa, o di rilevarne una riproduzione, ricordiamo la netta diagnosi differenziale che ormai è dimostrata (Comessatti, Micheli) potersi fare tra la meningite cerebrospinale e la meningite semplicemente purulenta, dalla meningite tubercolare, per dimostrare

quanto sia esatta la conclusione che ho sopra formulata. A questo aggiungansi i criteri diagnostici relativi alla diversa gravità che le varie forme di angine difteriche e non difteriche possono presentare e che ci furono dimostrate dall'interessante ricordato lavoro di Benini.

Ammesso ora indubbio il rapporto tra corpuscoli di Cesaris-Demel circolanti e processi suppurativi, resta sempre il quesito, se i primi si formino direttamente in circolo o non provengano direttamente dal focolaio suppurativo in modo da rappresentare veri e propri corpuscoli purulenti (come aveva fin da principio sostenuto Cesaris-Demel) penetrati in circolo. Questo quesito resta, indipendentemente dall'origine che possa avere il grasso nell'interno dei leucociti, sia cioè questa degenerativa o fagocitaria.

Cesaris-Demel nella sua terza nota sostenne la sua prima ipotesi (modificandola solo leggermente e in rapporto all'avere egli riconosciuto che il grasso si può anche indipendentemente da processi degenerativi accumulare nei leucociti per la semplice loro attività fagogitica) con nuove prove sperimentali, che quando vengano riconfermate, mi sembrano assolutamente convincenti. Infatti egli ha sperimentalmente dimostrato che è sempre possibile trovare una assoluta identità per la natura e la estensione delle alterazioni tra i leucociti che si possono ricavare direttamente dal focolaio infiammatorio (in qualunque periodo esso si trovi) ed alcuni rari leucociti circolanti e così quando nel focolaio infiammatorio sono scarsi i corpuscoli purulenti, questi sono scarsi o mancanti in circolo, quando sono abbondanti, essi sono costanti, talora anche numerosi in circolo. Questo non avverrebbe, quando non esistesse la supposta possibilità di un trasporto diretto degli elementi alterati dal focolaio infiammatorio in circolo.

Che i corpuscoli di Cesaris-Demel rappresentino un puro fatto degenerativo o un fatto di fagocitosi poco importa, essi sono sempre derivanti dal focolaio infiammatorio. A questa ipotesi si avvicina dunque assai quella formulata contemporaneamente da De Marchis e che cioè « leucociti circolanti arrivati al focolaio suppurativo si carichino di prodotti adiposi che vi si trovano abbondanti e sovraccaricati di questi ritornino in circolo ». Ora io mi domando, come possono questi leucociti circolanti caricarsi di questi prodotti adiposi se non penetrando nel focolaio suppurativo? E una volta penetrati, facendo parte dell'essudato leucocitario, che nel suo insieme forma il focolaio suppurativo stesso, come possono distinguersi dai leucociti che vi preesistevano? La sottile supposizione di De Marchis non fa dunque che convalidare la prima ipotesi di Cesaris-Demel.

De Marchis ancora, non ammetterebbe il diretto passaggio dei corpuscoli di Cesaris-Demel, per la rarità dei processi settici o setticopiemici che accompagnano i processi suppurativi. A me pare questa obbiezione non abbia un serio valore, giacchè sappiamo già dalle antiche esperienze di Metschnikoff che i microrganismi fagocitati (e solo come tali penetrerebbero in circolo) o hanno diminuita o hanno completamente perduta ogni loro attività patogena. Il volere poi ancora, come fa De Marchis, giudicare se un corpuscolo di Cesaris-Demel sia piuttosto un neutrofilo o un eosinofilo, per vedere se derivi o meno da una raccolta purulenta fatta a preferenza dagli uni o dagli altri di questi elementi, mi pare estremamente difficile, talora impossibile, data appunto la caratteristica di questi elementi di non conte-

nere che grasso e di non presentare più, o di presentarle tanto alterate da non permettere un giudizio sulla loro natura, le granulazioni che preesistevano nel protoplasma leucocitario.

Che poi i corpuscoli di Cesaris-Demel si formino direttamente in circolo, come qualcuno potrebbe supporre, è indirettamente dimostrato assurdo, perchè se questo fosse, non si potrebbero, come si possono, seguire colle loro variazioni numeriche le vicende anatomiche del focolaio infiammatorio e dovrebbero anche esistere (e non esistono) quando per una spessa membrana sclerotica connettivale, che circonda il focolaio infiammatorio, sono impedite le comunicazioni vascolari tra questo e il circolo generale. Che poi i corpuscoli di Cesaris-Demel abbiano bisogno ancora di una certa mobilità per penetrare in circolo è probabile e nulla contrasta a che lo si possa ammettere.

Quarelli e Buttino invece senza restrizione ammettono che i corpuscoli di Cesaris-Demel rappresentino dei globuli dal focolaio purulento direttamente penetrati in circolo, il « che costituirebbe un ritorno alle antiche idee sul processo piemico » mentre ammettono il fenomeno fagocitario per spiegare l'origine degli altri corpuscoli sudanofili.

Noi vediamo dunque, concludendo, che pur essendo ancora aperto il dibattito sopra alcune questioni di dettaglio e sopra l'interpretazione di alcuni fatti che il metodo della colorazione a fresco del sangue ci permette di osservare, relativamente alle alterazioni degenerative che possono presentare i leucociti, troviamo una quasi unanime concordia di conclusioni, che ci incoraggia a proseguire in queste interessanti ricerche.

Parmi adunque si possa ora terminare questa rivista ripetendo in senso decisamente affermativo quella conclusione, che Cesaris-Demel in senso ipotetico aveva formulato a compimento della sua seconda nota e dire cioè: *che oggi noi non ci dobbiamo nell'esame ematologico accontentare del semplice conteggio dei leucociti per ricavare dal rapporto numerico delle varie forme una determinata, talora ipotetica, formula leucocitaria, ma è necessario badare anche alla natura ed alla estensione delle alterazioni morfologiche e cromatiche che i leucociti ci possono presentare, e che sono indice di processi degenerativi e fagocitari, giacchè questa determinazione, come dimostrarono le numerose e concordi osservazioni che seguirono a quelle di Cesaris-Demel, ha una grande importanza pratica per la diagnosi, e necessariamente per la prognosi, di svariatissime affezioni di origine tossica od infettiva.*

Pisa, 25 settembre 1907.

## BIBLIOGRAFIA.

GUYOT. *Sopra certe forme degenerative dei globuli bianchi del sangue e loro rapporto colla formazione della cosidetta « cotenna flogistica »*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 100, anno 1905.

CESARIS-DEMEL. *Sulle alterazioni degenerative dei leucociti nel sangue studiate col metodo della colorazione a fresco*. Comunicazione fatta alla R. Acc. di Med. di Torino nella seduta dell'8 giugno 1906.

Cesaris-Demel. *Di un reperto ematologico specifico delle infiammazioni purulente*. Comunicazione fatta alla R. Acc. di Torino nella seduta dell'8 giugno 1906.

Torri. *Sul valore del reperto ematologico specifico delle infiammazioni purulente proposto da* Cesaris-Demel. Clinica Moderna, anno XII, 1906.

Quarelli e Buttino. *Sulla presenza e sul significato dei leucociti a granulazioni sudanofile nel sangue.* Comunicazione fatta alla R. Acc. di Med. di Torino nella seduta del 25 gennaio 1907.

Cinotti. *Sul reperto ematologico di* Cesaris-Demel. Il Nuovo Ercolani, anno XII, n. 10 e seguenti.

Comessatti. *Sulle alterazioni degenerative dei leucociti nel sangue studiate coi metodi di colorazione a fresco.* Riv. critica di Clin Med., anno VIII, n. 21.

De Marchis. *Sul valore del reperto ematologico indicato dal* Cesaris-Demel *come specifico delle infiammazioni purulente.* Clin. Moderna, 1907, n. 11.

Romanelli. *Sulla presenza e frequenza dei leucociti degenerati nel sangue circolante.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 60, 1907.

Id. *Sulla presenza e frequenza dei leucociti degenerati nel sangue circolante.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 63, 1907.

Cesaris-Demel. *Sulle modificazioni cromatiche e morfologiche e sul significato dei leucociti in attività fagocitica nel sangue circolante.* Giornale della R. Acc. di Med. di Torino, anno LXX, fasc. 3-4.

Micheli. *La colorazione a fresco del sangue col Sudan III per la diagnosi differenziale fra meningite purulenta e meningite tubercolare.* Giorn. della R. Acc. di Med. di Torino, anno LXX, fasc. 5-6.

Jousset e Troisier. *Les granulations graisseuses des leucocytes du sang normal.* Société de Biologie, séance du 13 julliet 1907.

Michele e Guglielmo Schifone. *Sul valore clinico e sull'origine delle granulazioni grasse nei leucociti.* Gl'Incurabili, anno XXII, fasc. 6.

Biondi e Galassi. *Sulla presenza nel sangue di leucociti sudanofili negli avvelenamenti per antimonio, fosforo e arsenico.* Comunicazione fatta nella seduta del 22 giugno 1907 della Società tra i cultori delle scienze mediche e naturali in Cagliari.

Facchini e Milani. *Sulle modificazioni cromatiche e morfologiche dei leucociti del sangue circolante rilevabili colla colorazione a fresco secondo* Cesaris-Demel. Acc. Med. di Bologna, 1901.

Benini. *Sulla presenza dei leucociti sudanofili nella infezione difterica.* Riv. di Clin. Pediatrica, agosto 1907, vol. V, fasc. 8.



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

48

Anno XV. Roma, febbraio 1908 Vol. XV-M. (fasc. 2).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

Sanatorio per malattie di cuore (Schloss Marbach in Germania)

## L'ortodiagrafia nella diagnosi delle malattie di cuore

per il prof. GIOVANNI GALLI, assistente nella R. Clinica medica di Roma.

Esistono diversi procedimenti per la delimitazione della grandezza del cuore. Il mezzo più noto ed usato è quello della percussione; ma quanta diversità nell'esecuzione di questo metodo! La vecchia scuola tedesca delimitava la piccola aia cardiaca, metodo seguìto ancora da qualche clinico in Germania. La scuola italiana delimita più giustamente la grande aia cardiaca, e sono ben noti i metodi delle varie scuole, fra i quali classico è il metodo del prof. Baccelli. Alcuni fanno una percussione forte, trattandosi, essi dicono, di mettere in evidenza una parte del cuore profonda e ricoperta dal lembo polmonare; altri fanno una percussione di media intensità per non far vibrare troppo la cassa toracica.

Un altro tipo di percussione è quello descritto da Ebstein. Recentemente Goldscheider metteva in rilievo i vantaggi della *Schwellenwertpercussion*, una percussione leggerissima, appena udibile, ed eseguita con il dito percotente sempre, anche nelle parti declivi del torace, in direzione parallela al diametro antero-posteriore del torace.

Un altro metodo è quello della fonendoscopia, che presenta però varie cause d'errore e dà risultati troppo subiettivi.

La difficoltà della delimitazione esatta dell'aia cardiaca sta nella forma dell'organo stesso, il quale va degradando nel suo spessore ed approfondendosi in un ambiente a risonanza chiara, qual'è il polmone. Nei casi poi di ipertrofia cardiaca, la percussione abituale, ad eccezione di quella a colpi paralleli di Goldscheider, lascia delimitare nella parte declive del torace, figure più grandi del reale.

E' merito speciale di Moritz (1), il clinico di Giessen, di aver trovato un nuovo e sicuro metodo, l'*ortodiagrafia*, per cui la delimitazione dell'aia cardiaca ha raggiunto,

(1) Münch. med. Woch., 1900, p. 992. Deut. Archiv f. kl. Med., 1904.

si può dire, un grado perfetto. Questo metodo utilizza la proprietà dei raggi Röntgen di attraversare assai facilmente il parenchima polmonare, creando un'atmosfera chiara attorno alla massa cardiaca, la quale, opponendo maggior resistenza al passaggio dei raggi, risalta sul fondo chiaro come una massa ben distinta. Con gli abituali procedimenti di rontgoscopia l'aia del cuore appare ingrandita e parzialmente spostata (1).

Com'è noto, i raggi Röntgen nascono in un punto assai limitato dell'anticatode, dal quale irradiano in tutti i sensi, non subendo nè riflessione, nè refrazione, nè diffrazione. Colpendo un dato corpo, essi dànno luogo alla produzione di raggi secondari, e questa produzione avviene sulla superficie d'incidenza e sulla superficie di emergenza; questi raggi secondari possono dar luogo ad altri raggi detti terziari, i quali raggi derivati, contribuiscono a rendere la figura meno chiara e dànno del corpo esaminato una proiezione centrale, per cui quanto più l'individuo che si esamina è lontano dallo schermo fluorescente e vicino al tubo Röntgen, altrettanto l'organo in esame apparirà di proporzioni maggiori della verità e con le parti periferiche maggiormente spostate.

Questi gravi inconvenienti vengono eliminati colla proiezione parallela, ideata dal prof. Moritz, colla quale si utilizza il solo raggio centrale, delimitando così il cuore nella sua vera forma e grandezza.

L'importanza di questa constatazione precisa va assumendo sempre più importanza: coi vecchi sistemi si possono delimitare solamente i marcati ingrandimenti dell'aia cardiaca ed anche qui spesso due osservatori ottengono nello stesso caso due figure diverse. Coll'ortodiagrafia invece è possibile constatare esattamente anche i minimi ingrandimenti e si possono così fissare le forme iniziali di dilatazione e di ipertrofia cardiaca, si possono controllare in maniera numerica i progressi della dilatazione negli asistolici, constatare l'azione netta dei medicamenti ed i risultati della cura. Con essa si riesce a decifrare quelle *forme-limite*, incontrantesi frequentemente in individui di costituzione anche apparentemente robusta, con facile stanchezza, con irritabilità nervosa, talora cardiopalmo e che vengono affastellate nel vasto ed oscuro campo della neurastenia, mentre esse con più diritto devono entrare nel capitolo delle cardiopatie, trattandosi di manifestazioni patologiche, la cui ragione sta nell'apparecchio circolatorio.

Coll'ortodiagrafia si può delimitare tutto il margine sinistro del cuore, la punta ed una parte del suo margine inferiore, il margine destro e tutto il fascio dei vasi. La figura così ottenuta permette di stabilire con maggior esattezza e con maggior rapidità la diagnosi delle malattie dell'apparecchio circolatorio. L'enfisema, che tanto ostacola la ricerca dell'aia cardiaca coi soliti metodi, favorisce anzi l'esame ortodiagrafico.

Esistono diversi sistemi di posa durante l'esame ortodiagrafico.

Moritz ha adottato la posizione orizzontale del malato ed ha costruito un tavolo apposito; altri mettono l'individuo da esaminarsi seduto su una seggiola speciale, altri preferiscono la posizione verticale; in questi ultimi tempi si è anche provata la posizione inclinata (2). Molti malati non possono tenere la posizione oriz-

(1) Pare che il recentissimo metodo dell'ing. Rosenthal di Monaco di Baviera permetta di ottenere una figura del cuore grande al naturale senza ortodiagrafia (*Ueber einen neuer Röntgenapparat*. Münch. med. Woch., 1907, 42).

(2) Ortodiagrafo del Dr. Hofmann, fabbricato dalla Sanitas di Berlino.

zontale, sono facilmente presi da affanno, inoltre la manovra necessaria per coricarsi al disotto dell'armatura che regge lo schermo è abbastanza faticosa: infine il metodo diventa assolutamente impraticabile quando esistono versamenti toracici, perchè l'ombra del liquido oscura il campo d'osservazione.

Nella posizione seduta i visceri dell'addome spingono il diaframma verso l'alto, spostando gli organi del torace: inoltre è abbastanza difficile dare al soggetto costantemente la stessa posizione.

L'ortodiagrafia in posizione verticale è per me (1) il miglior sistema. Il metodo è rapido, non dà noia, nè impressiona l'ammalato, è possibile con esso esaminare anche pazienti deboli, dispnoici, e con versamenti copiosi, potendosi con supporti speciali di facile applicazione sostenere il corpo al disotto delle ascelle. Durante la stazione il polmone è più ripieno d'aria e l'ombra del cuore si stacca più netta. Infine la posizione verticale è quella che richiede dal cuore il massimo consumo di energia, è quella alla quale il malato deve ritornare una volta guarito, e l'ortodiagrafia eseguita in tale posizione permette per così dire un certo giudizio sul come il cuore

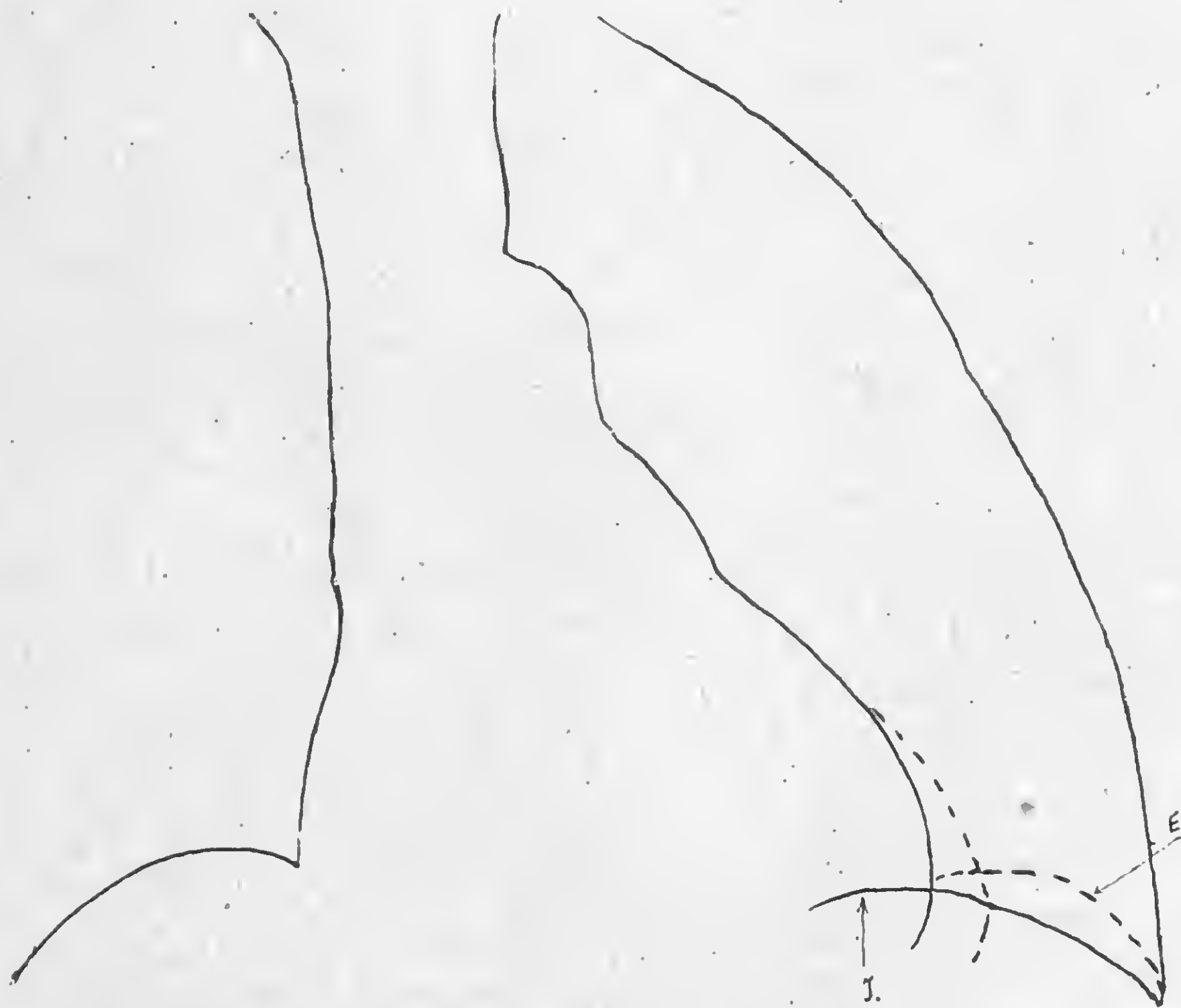



FIG. 1. — Ortodiagramma, destinato a dimostrare il movimento della punta del cuore durante gli atti respiratori. Nell'inspirazione (*I*) la punta del cuore si sposta all'interno, nell'espirazione (*E*) all'esterno.

risponde funzionalmente ad una richiesta di maggior lavoro. Le figure che io qui presento sono ottenute appunto in tale posizione; esistono certamente però casi nei quali è utile l'ortodiagrafia nella posizione verticale ed orizzontale, per esempio nei casi di mobilità anormale del cuore e nelle tachicardie ortotiche.

Per stabilire la posizione topografica del cuore noi prendiamo anche il contorno

(1) Anche il Dr. Hornung (Schloss Marbach), uno dei più competenti in materia, preferisce il sistema verticale, che in realtà acquista sempre più terreno. Ad ogni modo il fatto importante è di ortodiagrafare *sempre nelle stesse condizioni* allo scopo di avere dei risultati comparabili.

del polmone, in posizione espiratoria secondo i consigli di Francke (1). Prima di parlare delle forme patologiche è bene dire una parola sulla forma e grandezza del cuore sano.

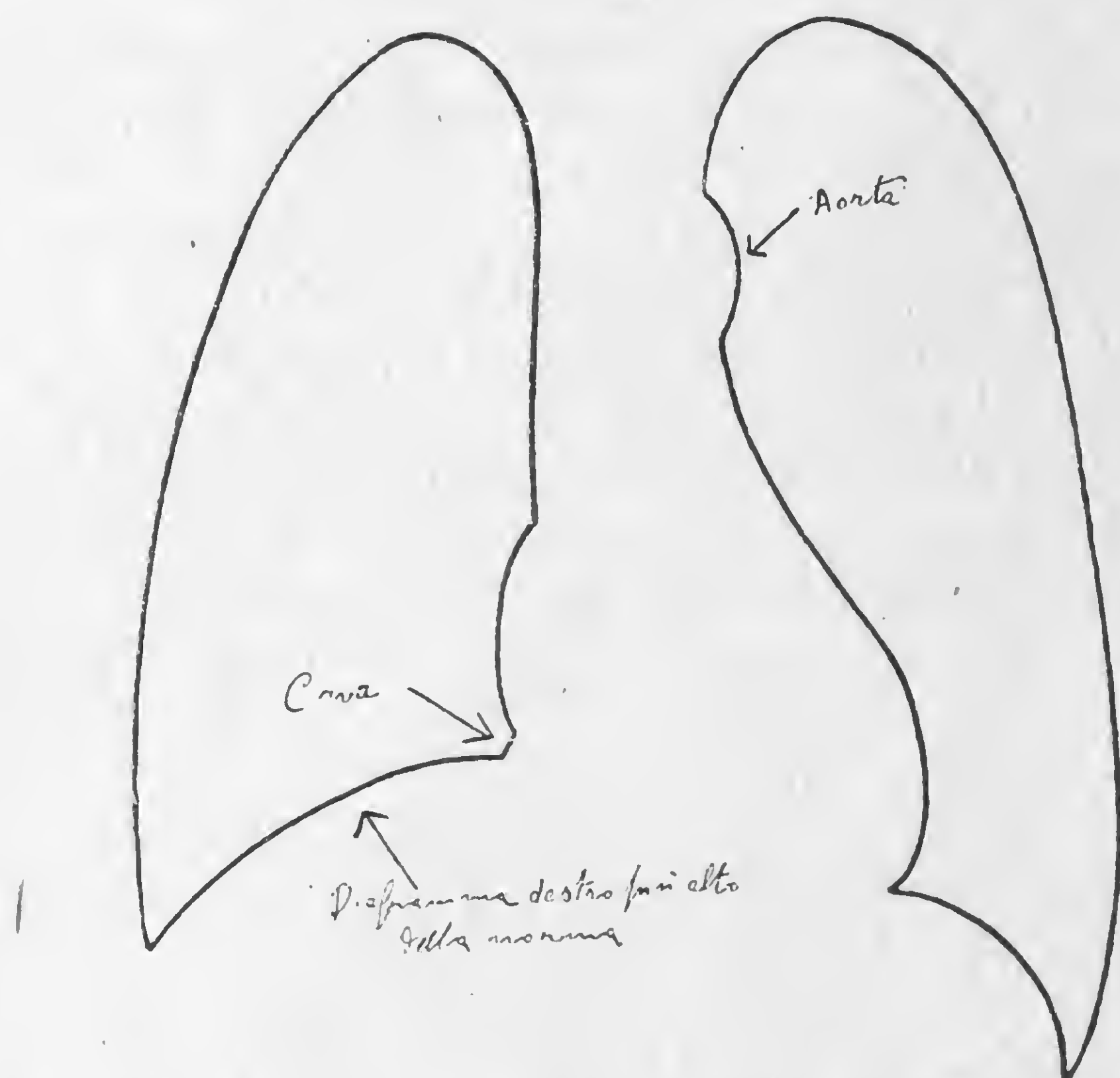



FIG. 2. — Ragazza di venti anni sana con ortodiagramma particolare. Si vede l'inserzione della cava inferiore; inoltre un innalzamento del diaframma destro maggiore che di norma.

*Ogni individuo ha il suo cuore speciale* ed è merito dell'ortodiagrafia di non schematizzare come portano a fare i comuni metodi della ricerca dell'aia assoluta e relativa. L'ortodiagrafia disegna ed individualizza; con essa si è potuto stabilire che la forma del cuore vivente è ben diversa da quella del cuore tolto dal cadavere (2). La pressione sanguigna, la trazione polmonare e la irrorazione delle pareti cardiache dànno al cuore vivente una forma che sta fra l'ovale e l'elissi. Anche la grandezza del cuore è maggiore di quella osservata nel cadavere ed i risultati ottenuti collo studio del cuore morto devono subire una correzione per mezzo dell'ortodiagrafia. In generale si può dire che un cuore normale presenta un diametro trasversale, dalla punta al seno destro oscillante fra i 12 ed i 14 cm.; bisogna però por mente che l'altezza del corpo influisce sulla grandezza del cuore, per cui un corpo più lungo ha un cuore più grande. Anche il volume delle masse muscolari pare stia in diretto rapporto col volume del cuore.

Le donne hanno in genere cuori più piccoli che l'uomo; donne che hanno avuto più gravidanze posseggono abitualmente diametri cardiaci maggiori della norma. La posizione del corpo influenza la grandezza del cuore; il diametro trasverso, stando l'individuo in piedi, diventa più piccolo, da 0.4 a 2 cm., perchè in realtà come lo dimostrarono esperienze su animali (Moritz) il cuore, stando il corpo in

(1) *Die Orthodiagraphie.* München, 1906.

(2) GALLI. *Volume del cuore durante la vita e dopo la morte.* Policlinico, sez. pr., 1907.

piedi, diminuisce di volume. In questa posizione poi tutto l'organo si abbassa ed assume una posizione più diritta (fig. 3).

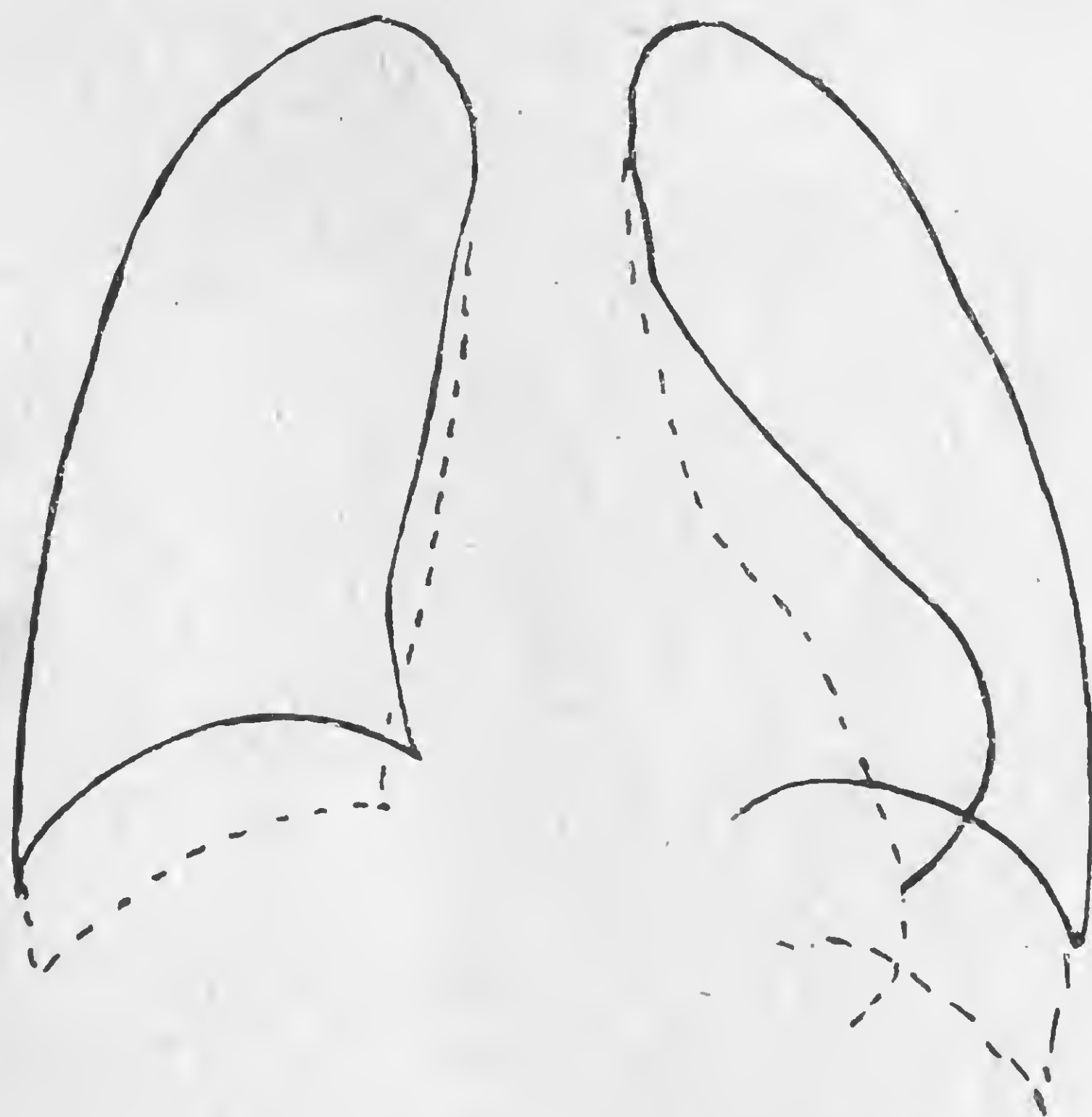



FIG. 3. — ———— Ortodiagrafia del cuore in posizione orizzontale — ········· in posizione verticale. Si vede chiaramente come il diaframma si è abbassato e con esso tutto il cuore. Sarebbe desiderabile che nell'esame clinico abituale sul malato si tenesse di vista questa locomozione fisiologica del cuore.

Nelle diverse contingenze morbose si ottengono coll' ortodiagrafia figure cardiache diverse e spesso caratteristiche. Si possono avere ingrandimenti od impicciolimenti totali dell'aia cardiaca, e deformazioni locali specialmente a causa di vizi valvolari.

Nei bevitori, nei mangiatori, in chi fa vita troppo sedentaria o troppo faticosa, nelle persone con professioni emozionanti (politici, banchieri, studenti, ecc.) si incontra facilmente un ingrandimento totale dell'aia cardiaca (*cor magnum*). Talora questo ingrandimento della massa del cuore è ereditario.

L'ascoltazione non fa rilevare rumori, i toni sono puri e spesso non esistono sintomi subbiettivi. Questi sono però individui, che con tutta l'apparenza della salute, sono in imminenza, più o meno lontana, di scompensarsi e cadono facilmente vittima delle comuni malattie infettive.

Un impicciolimento dell'aia cardiaca è dato dal *cor parvum*, e che si incontra facilmente in individui defedati od in preda a qualche intossicazione (1).

Un'altra forma caratteristica è il cosiddetto *cuore a goccia*, ritrovantesi per lo

---

(1) Recenti studi della clinica di Moritz hanno messo in rilievo che anche lo stato di nutrizione (indipendentemente dalla massa muscolare) modifica la grandezza del cuore. Cani da esperimento, lasciati in uno stato di relativo digiuno, per più giorni di seguito, dimostravano un'aia cardiaca diversa che allo stato di nutrizione normale.

più nei giovani, lungi-linei, con toraci cilindrici, e che ha preso questo nome dalla forma di una goccia cadente (fig. 4).

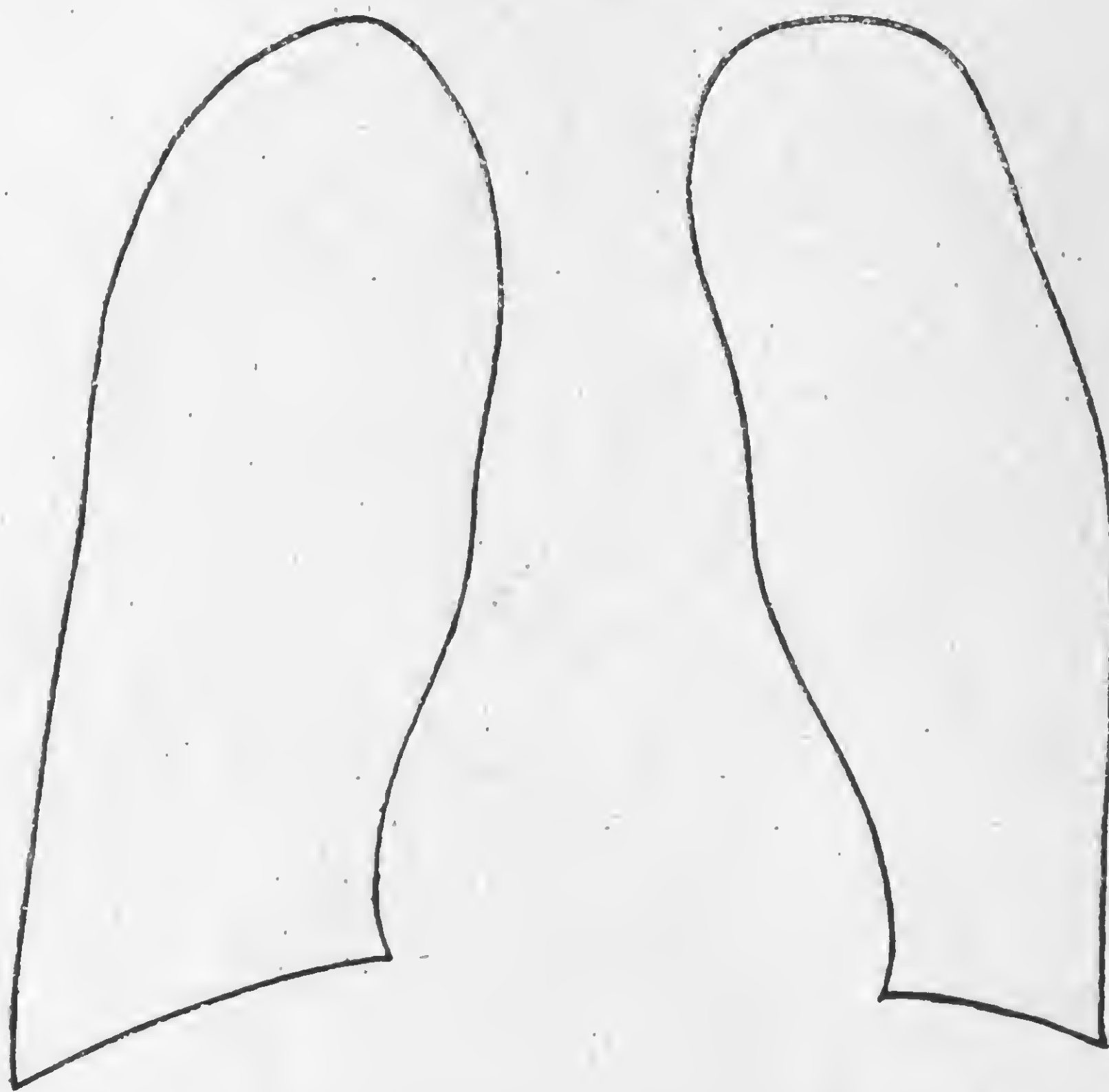



Fig. 4. — Cuore a goccia (Tropfenherz) in giovane di 15 anni con torace stretto e lungo.

Se l'ingrandimento è a carico del ventricolo sinistro allora si ottiene una figura caratteristica. Lo spazio chiaro, occupato dal polmone, a sinistra della punta, si va riducendo sino a scomparire nelle grandi dilatazioni ed il cuore assume una forma sdraiata (fig. 5). Questo reperto si incontra specialmente negli individui ad alta tensione e nella stenosi ed insufficienza delle valvole aortiche. Un grado più avanzato di questa forma è il *cor bovinum* (fig. 5).

Quando esiste un ostacolo alla regolare circolazione del sangue in corrispondenza dell'ostio mitralico insorge quasi di regola una stasi nel seno sinistro, donde dilatazione ed ipertrofia del medesimo e la fig. 6 ottenuta in una paziente con stenosi della mitralica, mostra questo fatto in modo chiaro, perchè si manifesta una convessità a sinistra in alto, fra fascio vascolare e bordo cardiaco.

Se l'ingrandimento sta a carico del cuore destro la figura ortodiagrafica assume altri caratteri; l'angolo cardiaco-epatico non è acuto, come nelle figure di cuori normali, ma diventa retto e talvolta ottuso e l'ombra cardiaca si estende verso destra sino a toccare ed anche sorpassare la parasternale destra. E' possibile con una certa frequenza osservare raccolta d'aria nella parte più alta dello stomaco; allora la punta del cuore può trasparire completamente attraverso lo spazio chiaro dell'aia gastrica.

L'ombra mediana che si ottiene sopra il cuore costituisce anche un importante criterio per giudicare dello stato dei vasi. Voglio qui solo accennare al caso di un paziente con lues nell'anamnesi e sintomatologia di angina pectoris con lieve insufficienza aortica. E' un fatto assai degno di nota come in un tal paziente l'ombra

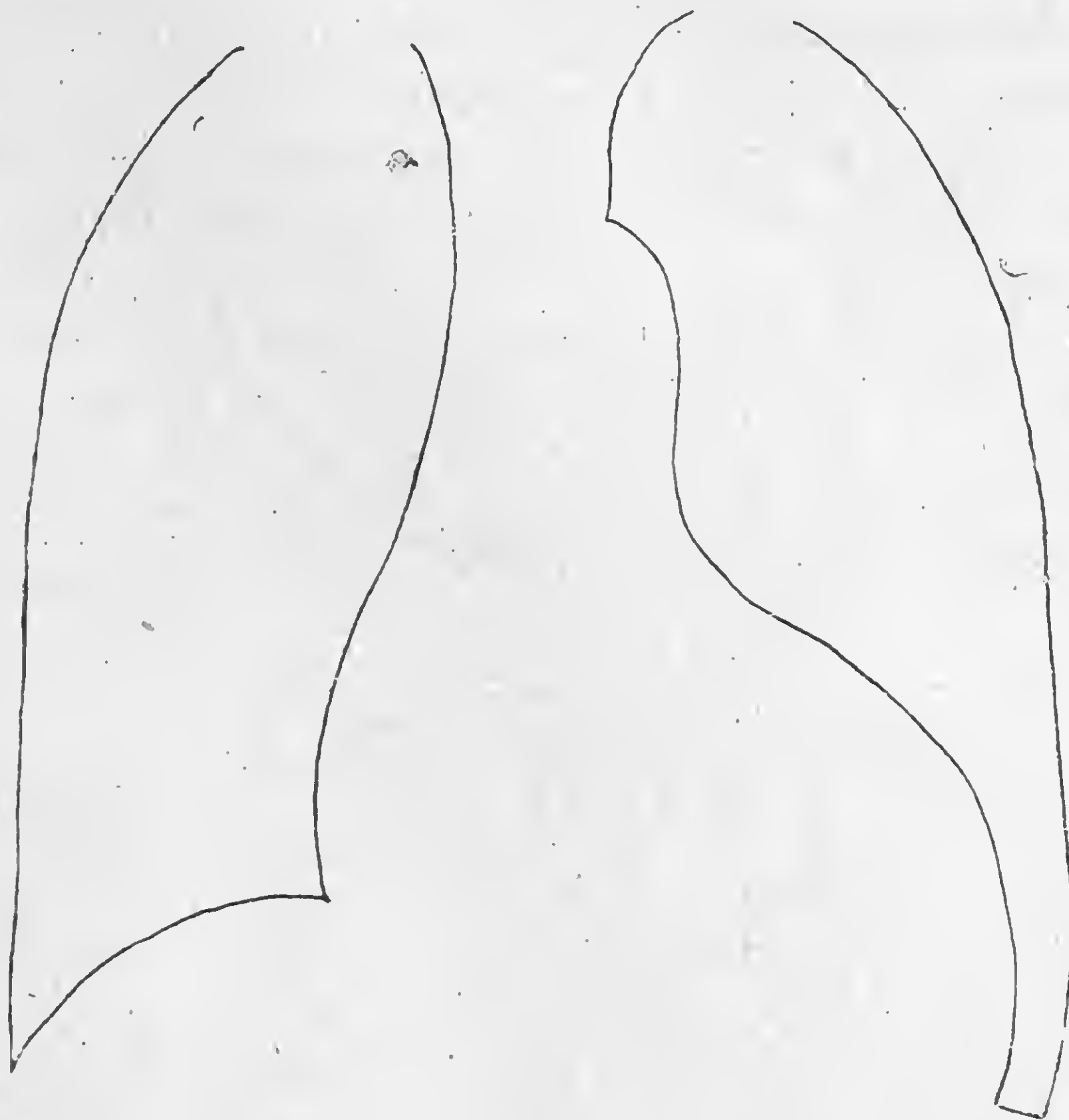



FIG. 5. — Cor bovinum. E' il cuore più grande da me osservato. Il diametro trasverso era di cm. 22. Il paziente era affetto da insufficienza delle valvole aortiche (arterio sclerotica; lues nell'anamnesi!) ed ectasia aortica. Stava in uno stato di compenso discreto; faceva delle passeggiate, aveva le funzioni digerenti in ottimo stato. Non provava disturbi speciali, salvo un po' di affanno nel moto eccessivo. Il paziente vive ed attende alle sue occupazioni. — Vedendo questi cuori enormi non fa meraviglia come possano improvvisamente venir meno.

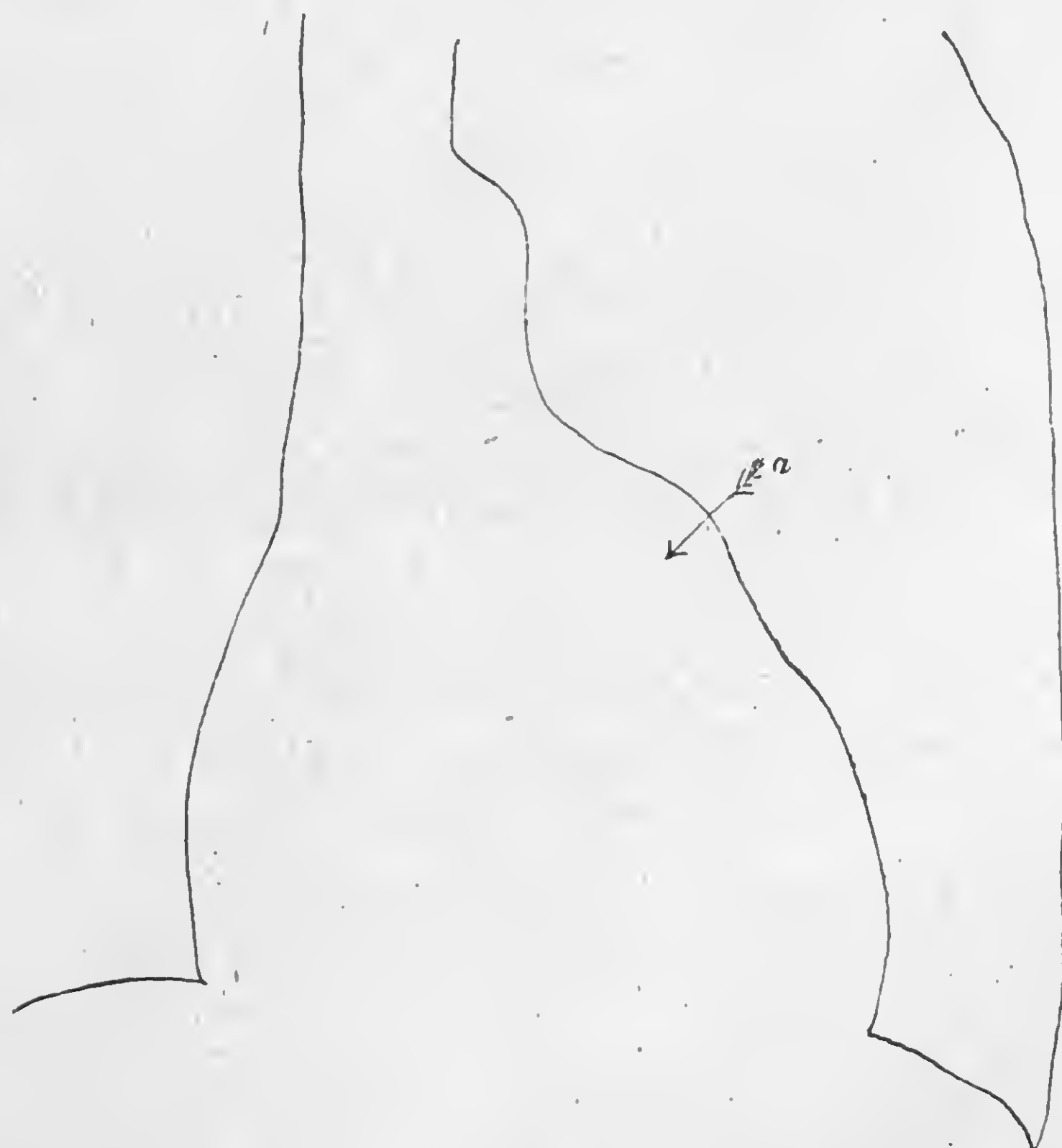



FIG. 6. — Stenosi mitralica reumatica in donna di 32 anni ben compensata. All'esame l'orecchietta sinistra appare notevolmente ingrandita e si vede pulsare in tempo presistolico.

dei grossi vasi veniva influenzata dal riposo e dallo strapazzo. Dopo una fatica eccessiva il diametro dell'ombra dei vasi appariva aumentata.

Anche nello studio degli aneurismi è l'ortodiagrafia ricca di vantaggi, permettendo essa una misurazione del volume dell'aneurisma ed il controllo di una eventuale modificazione.

Mi piace chiudere questa rapida rassegna dei vantaggi che l'ortodiagrafia può rendere nell'esame dei malati, riportando anche l'osservazione di un cardiaco con transudato pleurico.

Esso venne esaminato prima della puntura e subito dopo l'estrazione di gm. 1300 di liquido (fig. 7).

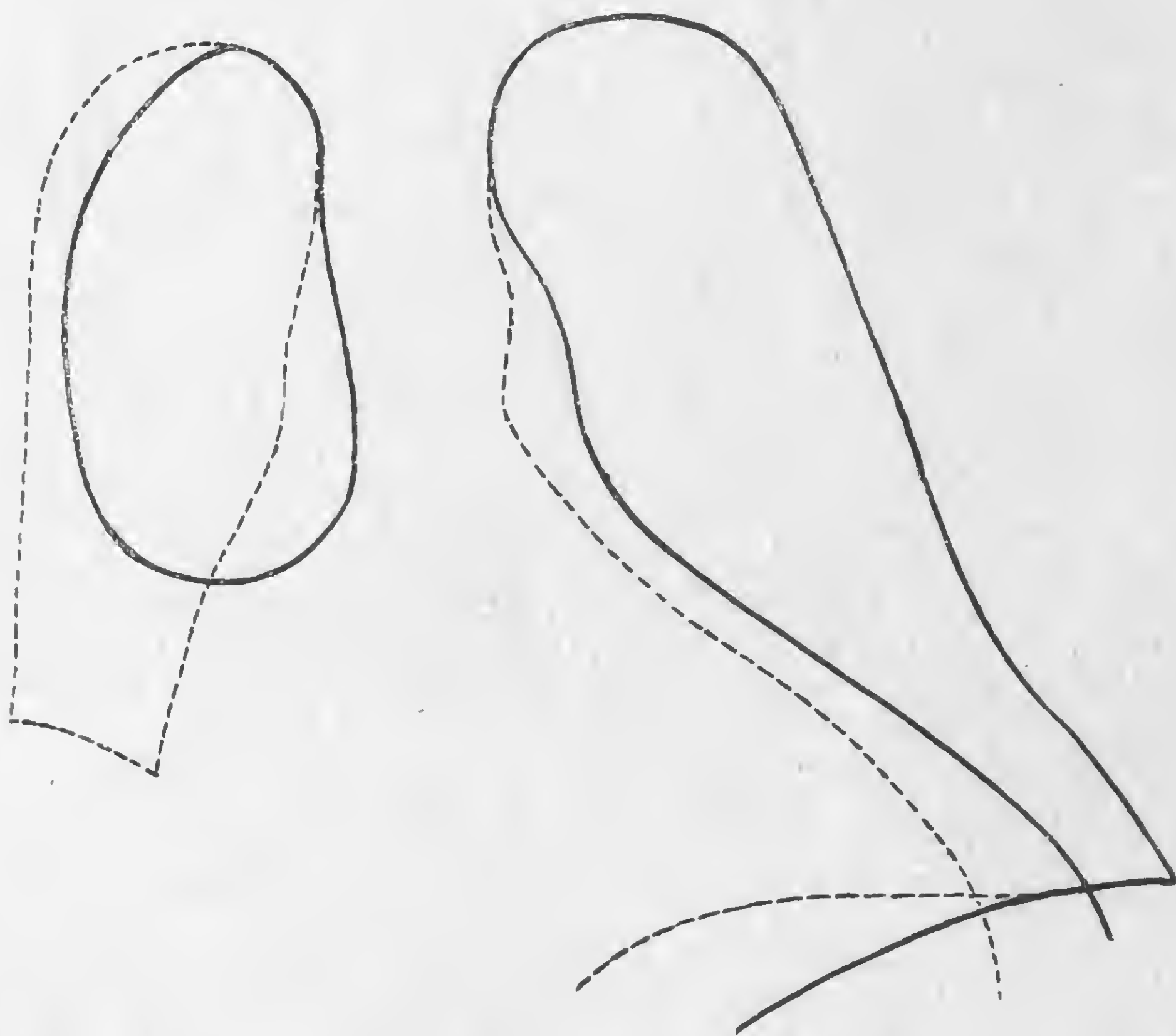



FIG. 7. — Transudato pleurico destro ——— prima della toracentesi; ········· subito dopo l'estrazione di 1400 gr. di liquido. Si vede chiaramente come tutta la figura cardiaca riprende la sua posizione normale e come il polmone destro decompresso si è espanso in modo più completo. — Questa figura fu ottenuta per ricalco dal torace del malato; per tal ragione la parte inferiore appare più svasata della norma.

Interessante è l'osservazione come il cuore si riaccosta subito alla posizione fisiologica e come la base del polmone compresso si abbassa appena tolto il liquido. Basta dare un'occhiata a questa figura per persuadersi quanto sia utile nei cardiaci scompensati con transudati pleurici togliere il liquido, anche se in piccola quantità, per rimettere cuore e polmone nella posizione più adatta a neutralizzare i danni che la malattia loro procura. La mia esperienza m' insegna che i cardiaci sopportano queste toracentesi assai bene, e che la veduta di alcuni medici di non intervenire che in casi di grave compressione non è giustificata dall'osservazione pratica. Molte volte i cardiocinetici non hanno effetto appunto perchè non si ha l'avvertenza di levare presto questo ostacolo che aggrava di molto la funzione del cuore.

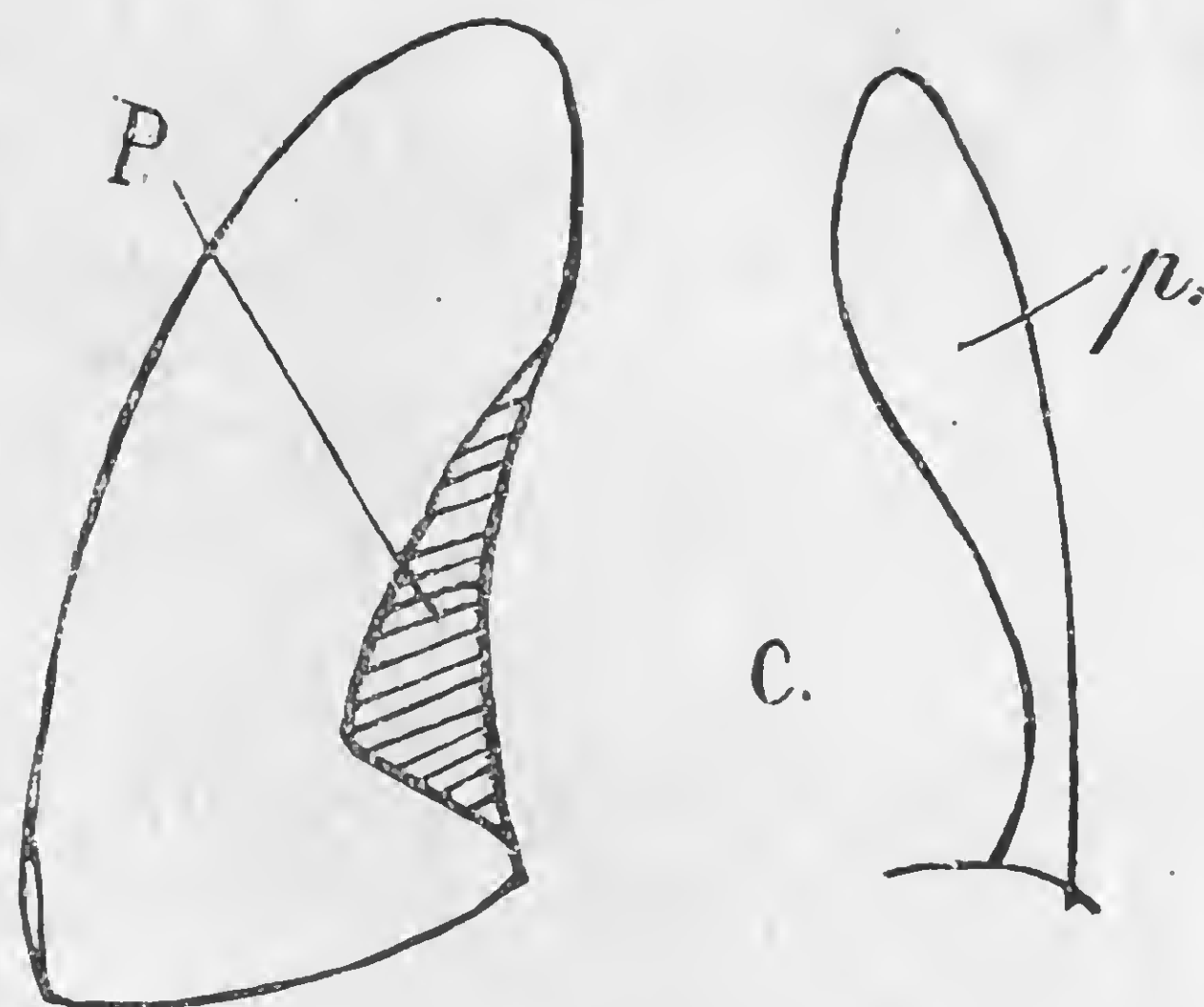



FIG. 8. — Pneumotorace destro; *P* polmone destro compresso e schiacciato verso l'ilo; *p* polmone sinistro, pure in istato di relativa atelettasia; *C* cuore spostato a sinistra. Si noti l'ampia raccolta d'aria nel torace che dilata il torace destro e spinge il diaframma destro in basso, a convessità inferiore.

Infine nella fig. 8 si vedono i disastrosi effetti di un pneumotorace destro, con compressione totale del polmone destro e relativa del sinistro. Questi fatti spiegano facilmente la dispnea intensa di tali malati; tanto più che il fenomeno ha un'origine acuta, spesso istantanea. Interessante è anche ad osservare lo spostamento del cuore ed il rovesciamento del diaframma verso l'addome.

Da quanto in maniera sommaria è stato esposto risulta che l'ortodiagrafia, questo nuovo metodo d' indagine, è capace di portare un notevole contributo alla conoscenza delle malattie del torace ed in ispecie delle malattie della circolazione, e merita di diventare anche in Italia mezzo di ricerca comune, come già lo è all'estero e specialmente in Germania.

---

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

# Sopra un caso di tachicardia parossistica essenziale

## Contributo clinico alla fisio-patologia e alla genesi delle tachicardie

per il dott. UMBERTO DEGANELLO.

Un infermo di tachicardia parossistica essenziale, da me studiato in questa Clinica, mi offre l'opportunità di portare un contributo alla conoscenza di tale forma morbosa. Mi soffermerò, in special modo, su due questioni che rappresentano la parte fondamentale e più oscura dell'argomento, e cioè: 1° sul meccanismo intimo per cui il cuore passa improvvisamente (qualunque sia la causa determinante, che può risiedere nel cervello, nel bulbo, nel cuore, ecc.).

dalla frequenza normale a una frequenza molto superiore alla norma (doppia, quadrupla); 2° sulla patogenesi della forma morbosa nel suo complesso, il cui sintoma predominante però, talvolta unico, è rappresentato dalla tachicardia.

Su questo infermo il prof. Baccelli (1) tenne una conferenza clinica, alla quale mi riservo di ritornare più tardi. Faccio ora seguire la storia clinica del malato.

*Anamnesi.* — M... A..., di anni 48, celibe, maestro elementare. Il padre è morto all'età di 70 anni, sembra in seguito a emorragia cerebrale; la madre all'età di 64 anni per un'affezione acuta dell'apparecchio respiratorio; due fratelli morirono per tubercolosi.

Il paziente non abusò mai di alcoolici, non è fumatore, nè contrasse mai sifilide, dice che fu sempre studioso e talvolta eccessivamente. Egli nacque al 7° mese di gravidanza e nei primi mesi di vita soffrì di eclampsia, alla quale residuò uno strabismo convergente che esiste tuttora. Indi, fino all'età di 14 anni godette sempre buona salute all'infuori di un breve periodo in cui sofferse la scarlattina (all'età di 2 anni). Verso i 14 anni andò soggetto a frequenti attacchi di emicrania e il suo carattere divenne facilmente impressionabile.

All'età di 25 anni (in seguito a grave patema d'animo, per quanto narra il paziente) cominciò a soffrire di accessi epilettici, più o meno tipici, che duravano, in generale, 1'-3' e che mai non lo abbandonarono ripetendosi (pure tuttora) a intervalli di tempo variabili (1-2-4 mesi). A 30 anni contrasse uretrite blenorragica e ulceri veneree. Da un anno soffre spesso di stitichezza.

L'attuale processo morboso ebbe un insorgere non bene determinato. L'infermo racconta che fin dall'età giovanile (?) quando soffriva di emicrania era turbato spesso da accessi di cardiopalmo, durante i quali egli avvertiva maggiore la frequenza del polso. Questi accessi, di breve durata (soltanto di qualche minuto primo), hanno continuato fino al luglio 1906. A questa data risalgono i primi attacchi di tachicardia parossistica. Talora senza cause apprezzabili, talora, invece, dopo un pasto più abbondante dell'ordinario, o dopo lieve (eccezionale!) abuso di vino era colto da una vaga sensazione di dolore ai precordî e da un senso di malessere che duravano qualche minuto, raramente ¼ d'ora o ½ ora. Subito poi il polso diveniva frequentissimo (140 battiti e più al minuto) e, a detta del paziente, irregolare. Dopo 5'-10' cessava il parossismo tachicardico previa una speciale, disgustosa sensazione alla regione cardiaca, accompagnantesi a secrezione di sudore e a poliuria notevole. Nei primi tempi (luglio 1906) questi accessi si ripetevano più volte nella giornata ed erano brevissimi, poi divennero sempre più lunghi fino a durare per parecchie ore di seguito. Nel settembre 1906 ebbe due accessi di tachicardia, ciascuno della durata di 8-10 ore. Il 27 gennaio 1907, preceduto dalla solita sensazione di vago malessere, di dolore ai precordî, ecc., si iniziò un nuovo accesso di tachicardia (circa 200 pulsazioni al 1', a detta del paziente); pure nei giorni successivi il polso si mantenne sempre assai frequente (fra 160 e 220 pulsazioni al 1', a detta dell'infermo). In queste condizioni il paziente veniva colto facilmente da dispnea e durante la notte riposava poco, costretto a mantenere una posizione quasi ortopnoica; la diuresi era scarsa (500 cmc. di urina al giorno), l'alvo stittico, l'appetito si manteneva discreto.

In tali condizioni il paziente ricovera nella Clinica il giorno 8 febbraio 1907.

*Stato presente* (del giorno 8 febbraio 1907). — Uomo di media statura, con sviluppo scheletrico regolare, con masse muscolari mediocremente sviluppate e pannicolo adiposo discreto. La cute è di colorito roseo-pallido, lievemente cianotica ai pomelli e al naso, presenta leggeri edemi nella regione dei malleoli. Il sensorio è integro, la fisonomia è di persona lievemente sofferente. P. 220, R. 30 al 1', Temp. 36°.3'.

Decubito preferibilmente laterale destro; quando decombe sul fianco sinistro, aumenta il senso di oppressione al torace e prova una sensazione dolorosa al precordio.

L'esame del sistema ghiandolare linfatico fa apprezzare nelle regioni laterali del collo numerosi gangli di grandezza varia (fino a quella massima di un fagiuolo), di consistenza molle elastica, indolenti, spostabili; meno numerosi, però con eguali caratteri, se ne palpano nelle regioni ascellari e inguino-crurali.

Nulla di notevole all'esame del cranio. I bulbi oculari presentano un discreto grado di strabismo convergente; le pupille sono eguali, bene reagenti alla luce e all'accomodazione. Labbra lievemente cianotiche Lingua coperta di sottile patina biancastra. Faringe un po' arrossata; riflesso faringeo mancante. Deglutizione e fonazione normali.

Collo cilindrico, piuttosto corto: sono visibili delle pulsazioni ritmiche, deboli e molto frequenti, lungo il decorso della carotide in ambo i lati; fossa del giugulo poco pronunciata: infossando in essa il dito indice non si raggiunge l'arco aortico.

Il torace è bene proporzionato nei suoi diversi diametri; angolo del Louis poco pronunciato; spazi intercostali di media ampiezza. Le fosse sopra- e sotto-claveari sono poco pronunciate; l'angolo epigastrico è leggermente acuto, quasi retto. Le scapole si trovano ad eguale altezza, sono bene aderenti al torace e si sollevano normalmente durante gli atti del respiro. Il tipo della respirazione è misto, prevalentemente addominale; vi è tachipnea (30 respirazioni al 1'). Colla palpazione non si provoca dolore in alcun segmento del torace; si percepisce il fremito vocale tattile in modo normale su tutto l'ambito polmonare, sopra il quale non si palpa alcun rumore abnorme. Colla percussione si ottiene su tutto il detto ambito, suono chiaro polmonare: i limiti d'ambedue i polmoni sono ovunque normali; gli spazi complementari sono liberi. All'ascoltazione si nota il murmure vescicolare normale su tutta l'area polmonare, eccettuato alla base ove si odono scarsi rantoli a piccole bolle. L'ammalato non ha tosse, non espettorazione, nè presenta dolori spontanei al torace.

All'esame del cuore si vede la regione precordiale alquanto sporgente e un urto diffuso in corrispondenza della punta, ritmico, frequentissimo, non molto forte. Colla palpazione si percepisce l'impulso coi suddetti caratteri e avente il suo massimo d'intensità in corrispondenza del 5° spazio intercostale sinistro subito all'esterno della mammillare. Nessun rumore o fremito riesce palpabile. La punta del cuore, nel passaggio dell'infermo dal decubito supino a quello laterale sinistro, si sposta di centimetri 3 verso sinistra.

Colla percussione si limita la punta al 5° spazio intercostale sinistro 1 centimetro e mezzo all'esterno della mammillare; l'estremo destro corrisponde al 4° spazio intercostale destro, 2 centimetri all'esterno della linea sternale destra; l'estremo superiore corrisponde al 2° spazio intercostale sinistro, ½ centimetro all'esterno della sternale sinistra. All'ascoltazione i toni si percepiscono deboli su tutti i distretti e abbastanza netti, ad eccezione del tono sistolico alla punta che è leggermente soffiante: il tono diastolico sulla polmonare è rinforzato. Detti toni si susseguono rapidamente l'uno all'altro con ritmo embriocardico.

Sulle regioni carotidee si nota un visibile tremito ondulatorio trasmesso dalle pulsazioni delle arterie carotidi.

Il polso, alla palpazione della radiale o della carotide, si presenta assai piccolo, ineguale, frequentissimo (circa 200 pulsazioni al 1'; colla palpazione non si riesce, però, a valutarne esattamente l'eccessiva frequenza).

All'ascoltazione della carotide si odono due toni deboli in rapporto collo stato di espansione o di contrazione della parete arteriosa. L'esame delle vene nulla offre di notevole.

L'addome non è voluminoso e presenta forma normale; è trattabile, si provoca leggero dolore premendo in corrispondenza dell'ipocondrio destro, che appare un po' più sporgente del sinistro.

Il fegato riesce facilmente palpabile sotto l'arcata costale dalla quale sporge lungo la mammillare destra per quasi tre dita trasverse; la sua superficie è liscia, regolare; la consistenza un po' aumentata. Alla percussione il limite superiore dell'ottusità (relativa) si trova al 4° spazio intercostale lungo la parasternale e la mammillare, al 5° spazio lungo l'ascellare anteriore, alla 6ª costa lungo l'ascellare media; il limite inferiore del fegato deborda, sulla mammillare, di 5 centimetri dall'arco costale e incrocia, a sinistra, l'arcata costale subito all'esterno della linea parasternale. Il diametro verticale dell'organo, lungo la mammillare, misura centimetri 22.

La milza non riesce palpabile al disotto dell'arcata costale, nemmeno nelle profonde inspirazioni. Colla percussione si trova che il suo margine superiore arriva alla 9ª costa sulla linea ascellare mediana, anteriormente non oltrepassa l'ascellare anteriore.

Nulla di notevole all'esame dello stomaco e dell'intestino. L'appetito è discreto, l'alvo è alquanto stitico.

Nell'esame del sistema nervoso nulla si riscontra a carico del facciale e degli altri nervi della base. Leggera ipo-estesia della congiuntiva e della cornea; anestesia del faringe. Nulla a carico degli arti superiori, del tronco, e degli arti inferiori, sia per quanto riguarda la motilità, sia per quanto riguarda le diverse sensibilità. Riflessi tendinei e cutanei normali. Nessun disturbo nell'equilibrio del corpo.

L'urina, secreta in scarsa quantità (150-500 cc. *pro die*), è acida, torbida, di color giallo intenso, con peso specifico 1026; contiene albumina nella proporzione del 0.5 per mille; traccie di acetone e indacano.

All'esame del sangue si trova: Hb 85 % (emom. del Fleischl), eritrociti 4,134,000, globuli bianchi 9786; nulla di notevole per quanto riguarda i caratteri istologici degli elementi figurati.

*Diario.* — Dall'8 al 16 febbraio il numero delle pulsazioni (irregolari e piccole) fu superiore a 230 al 1'. R. 30 al 1'. Stato apiretico.

Dal 16 febbraio al 2 marzo furono praticate al paziente iniezioni endovenose di strofantina (da ½-a 1 mgr. per giorno: prima quotidianamente, poi a giorni alterni) secondo le norme della scuola. Pei particolari di questa terapia rimando il lettore alla lezione del Prof. Baccelli, pubblicata da Crispolti (1). Qui mi limito di accennare che alla fine del suddetto trattamento il polso si fece eguale, ritmico, valido, con una frequenza che oscillava fra 60 e 70 battiti al 1'; il cuore si ridusse nei suoi diametri, ritornando entro i limiti normali; il fegato diminuì di volume, la diuresi divenne più intensa.

Il 20 marzo 1907, cioè dopo 18 giorni di pieno benessere, si iniziò, coi soliti caratteri, un nuovo accesso di tachicardia: circa 250 pulsazioni al 1', sintomi di stasi generale, ecc. Applicata un'altra volta la cura delle iniezioni endovenose di strofantina, il polso diminuì progressivamente la sua frequenza sino a raggiungere, il 3 aprile 1907, gli 80 battiti al 1', mentre, nello stesso

tempo, si faceva più intensa la secrezione urinaria e tutti gli altri sintomi da stasi gradatamente scomparivano.

Raggiunto così nuovamente uno stato di benessere, l'infermo uscì dalla Clinica il 20 maggio 1907 e nulla più, di preciso, si seppe intorno alla sua salute fino al giorno 8 luglio successivo.

In questo giorno (8 luglio 1907) rividi il paziente che, dietro mio invito, erasi presentato in Clinica: egli mi raccontò che il suo stato attuale di salute era soddisfacente e che attendeva alle sue occupazioni ordinarie (impiegato presso un' amministrazione privata) fin dall'epoca in cui aveva lasciato la clinica (20 maggio 1907). Durante questo frattempo, però, egli fu colto dai soliti accessi epilettici e da due attacchi di tachicardia: gli uni, per l'epoca della loro comparsa, indipendenti dagli altri.

Gli accessi tachicardici si manifestarono uno verso la fine di maggio, l'altro il 20 giugno, e durarono 8-10 ore soltanto: il paziente dice che le pulsazioni erano più di 200 al 1'.

Esaminando il cuore (8 luglio 1907), riscontrai che l'urto della punta, debole, non diffuso, era visibile nel quinto spazio intercostale sinistro all'interno della mammillare; colla palpazione si percepiva tale urto in detto spazio e coi caratteri rilevati mediante la semplice ispezione. Nessun rumore era palpabile sulla regione cardiaca. Colla percussione notai che le regioni destre del cuore non oltrepassavano la marginale destra dello sterno; l'estremo superiore era nel secondo spazio intercostale sinistro, subito all'esterno della linea sternale; la punta era nel quinto spazio sulla linea mammillare sinistra. Facendo assumere al paziente il decubito laterale sinistro, la punta del cuore si spostava verso sinistra di due centimetri. All'ascoltazione si notavano i toni un po' deboli e netti su tutti i distretti. Da un esame sommario degli altri organi nulla riscontrai di degno di nota. R. 20 al 1', T. (all'ascella) 36°.7.

La pressione arteriosa, misurata collo strumento di Riva-Rocci, fu di mm. 130 di Hg.

Le pulsazioni erano in numero di 90 al 1', ritmiche, poco ampie, piuttosto deboli. Ecco (fig. 1) il tracciato del polso (arteria radiale destra) da

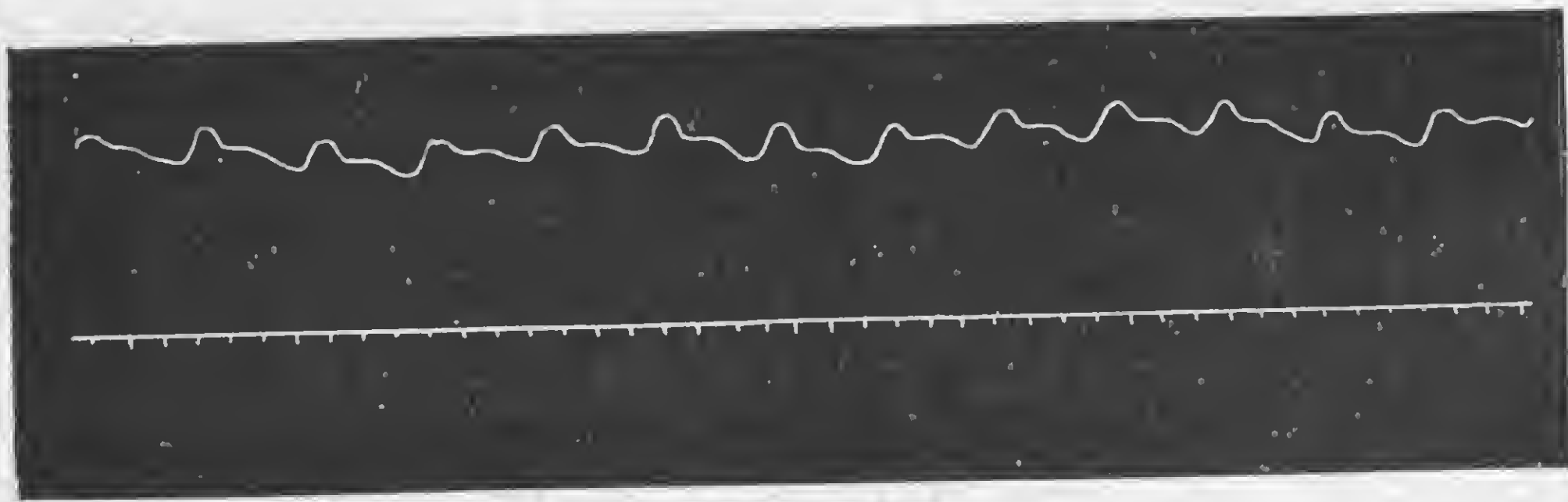



FIG. 1ª — Sfigmogramma preso sul paziente in condizioni normali (al di fuori dell'accesso), l'8 luglio 1907.
La durata media di una pulsazione è $= \frac{3.333}{5}$ di 1''.

me registrato in quell'epoca mediante lo sfigmocronografo di Jacquet.

Il tracciato di questo polso, all'infuori di un certo aumento di frequenza (90 battiti al 1'), nulla presenta di notevole: la curva sfigmica da me ottenuta è assai simile (si può dire anzi identica) a quella riportata da Martius (6), che la registrò, al di fuori dell'accesso, dalla radiale di un uomo che soffriva di tachicadia parossistica ed è pure simile a quella registrata da Hoffmann (2) (fig. 7) sopra un paziente nelle stesse condizioni.

Tre giorni dopo, cioè l'11 luglio 1907, il nostro paziente fu colto all'una di notte da uno dei soliti accessi di tachicardia (alla distanza di 20 giorni dal-

l'ultimo attacco). Avvisato di ciò, lo invitai a venire subito in Clinica, ove lo visitai alle ore 17 dello stesso giorno.

Il malato mi raccontò che, precedendo la solita disgustosa sensazione ai precordî, la frequenza del polso salì, all'ora suindicata e improvvisamente, a circa il doppio della norma (circa 170 pulsazioni al 1', a detta del paziente) mantenendosi, poi, immutata.

Esaminando il paziente, a carico del suo cuore nulla io riscontrai di diverso dall'esame praticato tre giorni prima, se si eccettui un lieve spostamento (di 1/2 cm.), in confronto del precedente esame, della punta verso sinistra: i toni sono netti su tutti i distretti d'ascoltazione, deboli, con spiccata tendenza al ritmo embrio-cardico. Nel passaggio del paziente dal decubito dorsale a quello laterale sinistro, la punta del cuore si sposta, verso sinistra di 2 cm. Nulla di nuovo a carico degli altri organi. — R. 21 al 1'. — T (all'ascella) 36°.6.

La pressione arteriosa, misurata collo sfigmomanometro di Riva-Rocci, è di mm. 115 di Hg.

Il polso batte 180 volte al 1', è piccolo, molle, e, alla palpazione, ritmico.

Eccone il tracciato (fig. 2) tolto dall'arteria radiale destra mediante lo sfigmocronografo di Jacquet:

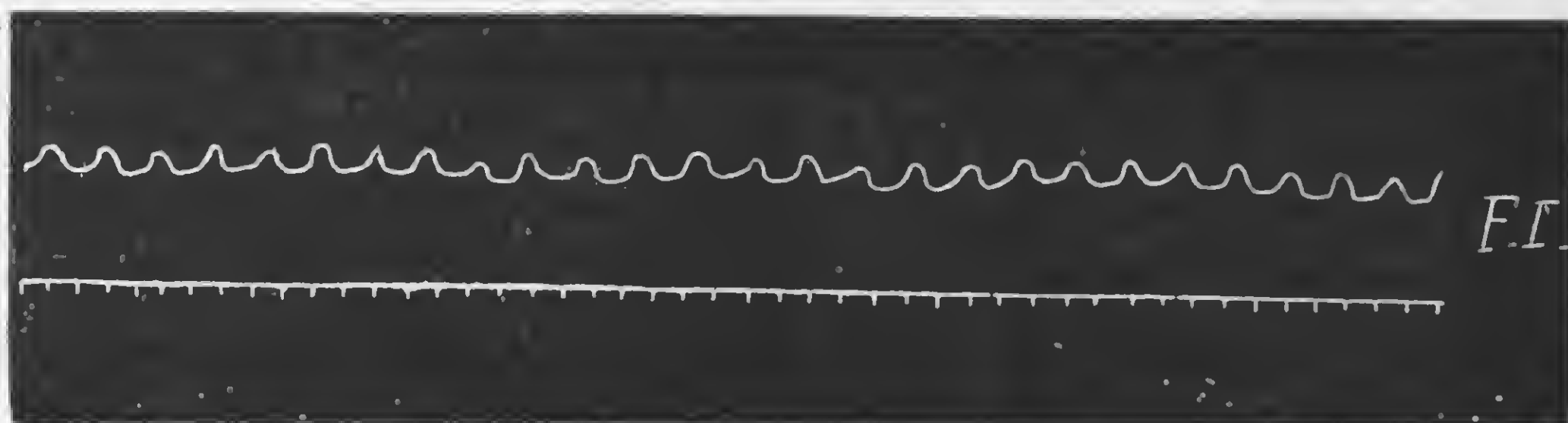



FIG. 2ª — Sfigmogramma preso sul paziente durante un accesso di tachicardia (11 luglio 1907).
La durata media di una pulsazione è $= \frac{1.666}{5}$ di 1''.

* * *

La curva (fig. 2) di questo polso tachicardico (come la massima parte di quelle raccolte, in casi analoghi, da altri autori) non presenta il sollevamento dicroto, che è, invece, bene manifesto nella curva del polso registrata all'infuori (tre giorni prima) dell'accesso (fig. 1).

In alcuni tratti del mio tracciato una pulsazione più piccola si alterna regolarmente con una più ampia, ottenendosi una grafica quasi identica a quella riportata nella figura 256 dell'opera di Mackenzie (7), che la registrò dalla radiale di un uomo durante un accesso di tachicardia parossistica; il tracciato in discorso è pure simile a qualcuno degli sfigmogrammi che l'Hoffmann (2) tolse dal suo paziente n. XI durante l'accesso tachicardico.

Hoffmann (5) ottenne in qualche caso il tracciato di un vero polso alternante: tale forma di polso si riscontra con più facilità (secondo Hoffmann) durante il primo accesso, che caratterizza la tachicardia parossistica, anzichè nei successivi, oppure, sebbene più raramente, — come osservò Lommel (8) in un uomo di anni 36, affetto da neurastenia e da tachicardia parossistica —

proprio all'inizio di un accesso, cioè durante il periodo di passaggio dalla frequenza normale del polso alla frequenza raddoppiata di esso (*).

Io non ebbi la fortunata combinazione di eseguire le ricerche sfigmografiche nelle condizioni più favorevoli per la formazione di un ben manifesto polso alternante; mi sembra, però, che le curve da me ottenute ricordino, più o meno lontanamente — in qualche tratto — il tipo del polso alternante.

Ma oltre che per questo carattere le grafiche qui riportate presentano un certo interesse, avuto riguardo alla frequenza delle rispettive pulsazioni. Confrontando lo sfigmogramma registrato sul paziente in condizioni normali (3 giorni prima dell'accesso) collo sfigmogramma registrato nell'accesso, si trova che il numero delle pulsazioni (al 1') durante il periodo tachicardico è esattamente il doppio del numero delle pulsazioni, che si verificano al di fuori del periodo tachicardico.

Il primo che rivolse l'attenzione al rapporto esistente tra la frequenza del polso durante l'accesso e la frequenza del polso al di fuori dell'accesso fu Augusto Hoffmann [(5), (2)], in base alle cui accurate osservazioni (2) dobbiamo ammettere essere tutt'altro che un'accidentalità il raddoppiamento della frequenza durante gli accessi di vera tachicardia parossistica essenziale.

Dalla constatazione di questo semplice e meraviglioso fenomeno in alcuni pazienti di tachicardia parossistica essenziale — caduti sotto l'osservazione di Hoffmann negli anni 1901-1903 — l'Hoffmann (2) fu indotto a prendere in opportuno esame tutti i casi di tachicardia porossistica, dagli autori e da lui stesso (9) in precedenza pubblicati. Mediante l'esame delle grafiche annesse ad alcuni di detti lavori e mediante il rilievo dei dati numerici (ove esistevano), l'Hoffmann (2) potè dimostrare che, nei non pochi casi in cui erano riportate le necessarie notizie, il rapporto tra la frequenza del polso durante l'accesso e la frequenza del polso al di fuori dell'accesso era precisamente di 2 : 1 oppure (più raramente) di 4 : 1. Ne veniva che molti autori i quali avevano descritto casi di tachicardia parossistica essenziale, pur non avendo posto attenzione al fenomeno del raddoppiamento numerico (o quadruplicamento) delle pulsazioni, in realtà lo avevano (senza saperlo) matematicamente dimostrato.

In base a quest'ampia constatazione del fenomeno (confermata da successive osservazioni di Lommel (8), di Schmoll, (15) ecc.), l'Hoffmann (2) è portato a concludere che una delle principali caratteristiche della tachicardia parossistica essenziale è appunto il raddoppiamento numerico (o quadruplicamento) delle pulsazioni, il quale, invece, mancherebbe nelle forme sintomatiche di tachicardia (da manifeste lesioni anatomiche del bulbo, ecc.).

(*) La scomparsa del polso alternante negli accessi successivi al primo o nei periodi inoltrati di uno stesso accesso viene da Hoffmann (3, S. 64) interpretata coll' ipotesi che le fibre muscolari cardiache si sono già adattate, successivamente, alle nuove condizioni per cui reagiscono con eguale intensità tanto agli stimoli normali quanto agli extrastimoli.

Per quale intimo meccanismo (inteso come complesso di modificazioni delle funzioni fondamentali della fibra muscolare cardiaca) il cuore *raddoppia* improvvisamente il numero delle sue sistoli?

L'Hoffmann (2) invoca, a proposito, le esperienze di von Kries (10). Questo autore, proseguendo le ricerche di Gaskell (*), raffreddò, mediante un piccolo tubo nel quale circolava acqua fredda, il solco atrio-ventricolare del cuore di rana e, nello stesso tempo, riscaldò il seno e l'orecchietta registrando, col metodo della sospensione, i movimenti del ventricolo e dell'orecchietta.

Variando gradatamente e in modo opportuno la temperatura (cioè riscaldando le orecchiette e raffreddando il solco atrio-ventricolare) il von Kries ottenne delle grafiche, le quali dimostrano che il numero delle pulsazioni auricolari sta al numero delle pulsazioni ventricolari nei semplici rapporti successivi di 2:1, di 4:1, di 8:1, di 16:1. Il passaggio poi della frequenza da un rapporto al rapporto successivo (da 1 : 1 a 2:1, oppure da 2 : 1 a 4 : 1, oppure da 4 : 1 a 8 : 1, ecc.) non avviene gradatamente ma bruscamente, senza alcuna formazione di stadi intermedi.

Sempre col mezzo della temperatura il v. Kries ottenne anche delle grafiche che rappresentano il passaggio della frequenza in senso inverso, cioè dal rapporto di 8:1 al rapporto di 4:1, oppure dal rapporto di 4:1 al rapporto di 2 : 1. Questi rapporti, adunque, ci indicano che la frequenza auricolare (nelle esperienze di v. Kries) è un multiplo della frequenza ventricolare, e che il quoziente di tali frequenze è sempre una potenza di 2.

Giova qui ricordare l'interpretazione che il v. Kries (10) dà al fenomeno.

Si supponga che nella zona più riscaldata (zona *a*), nella quale si producono gli stimoli, si formino *n* stimoli al 1'. Allontanandoci da questa zona nella direzione del normale cammino degli stimoli, troveremo un'altra zona del cuore (zona *b*) la quale, avendo una temperatura alquanto più bassa, sarà meno eccitabile e meno conduttrice della precedente zona. Le fibre muscolari di questa zona *b* non risponderanno, quindi, con una contrazione ad ogni stimolo che proviene dalla zona superiore *a*, ma si contrarranno ogni due stimoli (essendochè uno di questi due stimoli provenienti dalla zona *a* arriva alle fibre muscolari della zona *b* mentre queste si trovano nel periodo della contrazione — periodo ò *fase refrattaria* — la quale *fase*, come è noto, nelle fibre meno riscaldate è più lunga che nelle fibre maggiormente riscaldate).

Perciò, in questa zona *b* gli stimoli efficaci si riducono a $n/_2$, ed $n/_2$ è il numero delle contrazioni che ivi si producono al 1'. Al disotto di quest'ultima zona, procedendo sempre verso la punta del cuore, se ne troverà un'altra (zona *c*)

(*) Nel 1882 il Gaskell (W. H. Gaskell, On the rhythm of the heart of the frog. Philos. Transact., London, vol. CLXXIII, p. 993) sperimentando sul cuore di rana dimostrò che, col variare della temperatura, la frequenza delle pulsazioni auricolari stava a quella delle pulsazioni ventricolari ora nel rapporto di 1:1, ora nel rapporto di 2 :1, ora nel rapporto di 3 : 1; quella cioè era sempre un multiplo intero di questa.

con temperatura alquanto più bassa e, per conseguenza, in condizioni tali di eccitabilità e di conducibilità da rispondere con una contrazione solamente ad ogni 3° stimolo che proviene dalla zona *a*, e da produrre quindi $n/_3$ contrazioni al 1'. Ma la zona *c* non giace immediatamente contigua alla zona *a*, ove si producono *n* stimoli, bensì confina colla zona *b*, nella quale gli stimoli sono ridotti a $n/_2$: per cui nella zona *c* arrivano soltanto $n/_2$ stimoli. Ora, per le stesse osservazioni fatte a proposito della zona *b* in confronto della zona *a*, le fibre muscolari della zona *c* non possono rispondere con una contrazione ad ognuno degli $n/_2$ stimoli, ma si contraggono soltanto ogni due stimoli: in questa zona *c*, adunque, il numero degli stimoli efficaci, cioè il numero delle contrazioni compiute è rappresentato da $n/_4$. Lo stesso ragionamento si ripeta per le zone successive sempre più vicine alla punta e si troverà, così, che in due zone limitrofe o esiste una stessa frequenza, oppure esiste una frequenza che in una delle due zone è ridotta alla metà della frequenza esistente nell'altra zona.

Una simile attività del cuore per cui zone poste l'una dopo l'altra (limitrofe) si contraggono con una frequenza semplice, doppia, quadrupla, ecc., viene indicata da v. Kries coll'appellativo di « attività poliritmica » (del cuore) e viene attribuita a *effetti batmotropi e dromotropi positivi* (rispettivamente negativi).

I risultati sperimentali e l'interpretazione del v. Kries possono, fino a un certo punto, essere utilizzati a scopo illustrativo del fatto clinico osservato nel nostro paziente (improvviso raddoppiamento numerico dei battiti cardiaci al cominciare dell'accesso e improvvisa riduzione dei medesimi, col finire dell'accesso, alla metà numerica). Ma nel campo sperimentale esistono delle altre autorevoli osservazioni che, per quanto mi sembra, ancora più strettamente si collegano col fatto clinico sopra accennato.

Strömberg e Tigerstedt (11) eccitando con un solo colpo di corrente indotta il seno venoso isolato dalle altre parti del cuore (di rana) ottennero un raddoppiamento del numero dei battiti che durò due minuti e che insorse e svanì improvvisamente.

Engelmann (12) osservò qualche cosa di analogo nelle grosse vene in tutta prossimità del cuore (di rana): applicando uno stimolo istantaneo alla fine della diastole su dette vene ottenne un improvviso aumento nella frequenza dei battiti che era perfettamente o quasi perfettamente il doppio della frequenza di prima: il ritorno alla frequenza primitiva si verificava pure improvvisamente.

L'Engelmann (12) inoltre osservò che, talvolta, i suddetti fenomeni si avveravano affatto spontaneamente senza alcuna manifesta causa esterna. Non si può, quindi, negare l'esistenza di una certa analogia tra i fatti sperimentali osservati (oltre che da v. Kries) da Strömberg insieme a Tigerstedt e da En-

gelmann, col fatto clinico del raddoppiamento dei battiti cardiaci quale fu osservato nei casi di tachicardia parossistica essenziale (da Hoffmann Aug., da Lommel, da me, ecc). Orbene, l'Engelmann (12) attribuisce il raddoppiamento della frequenza da lui ottenuto nei suoi esperimenti, principalmente a *effetti dromotropi positivi.*

In armonia, quindi, coi risultati sperimentali e coi concetti di Engelmann (12) e di v. Kries (10), possiamo ammettere che *il raddoppiamento dei battiti cardiaci, quale si osserva negli accessi di tachicardia par. essenziale è intimamente connesso con un'alterazione (esaltazione) di alcune funzioni fondamentali proprie della cellula muscolare cardiaca, cioè dell'eccitabilità e della conduttività, ed è da ricondursi, in ultima analisi, ad un'alterazione fisico-chimica del protoplasma cellulare* (Loeb) (*) *o ad un'alterazione dei processi metabolici che si svolgono nelle cellule stesse componenti il miocardio* (Stefani (19), Luciani (18)).

*
* *

Arrivati così a stabilire, sulla base di osservazioni sperimentali, il meccanismo intimo del fenomeno più imponente che si osserva nella tachicardia par. essenziale (raddoppiamento dei battiti cardiaci), cerchiamo ora di fissare alcuni particolari relativi al meccanismo esteriore, più grossolano, con cui il cuore modifica la sua frequenza. Come vedremo, questi particolari ci avvieranno alla conoscenza (certo ancora incompleta) della *patogenesi* di questa forma morbosa, e potranno rappresentare il *trait d'union* fra il capitolo del « meccanismo intimo » e quello della « patogenesi ».

Il Wenckebach (4), ammette che sia fortemente aumentata la produzione degli stimoli in grembo alle cellule muscolari cardiache e precisamente da parte di quegli elementi situati in vicinanza dello sbocco delle cave nell'orecchietta. Gli effetti cronotropi positivi, ammessi dal Wenckebach, sarebbero provocati dal sistema nervoso extra-cardiaco (che vi concorrano anche effetti batmotropi positivi, pure d'origine nervosa, è, secondo Wenckebach, assai probabile). Si avrebbe così un maggior numero di sistoli fisiologiche e non di extrasistoli, le quali ultime presupporrebbero, secondo Wenckebach, uno stimolo straordinario, forte e persistente, oltre agli effetti cronotropi e batmotropi positivi.

Il Mackenzie (7) (d'accordo con altri autori, come vedremo più sotto) invece interpreta l'accesso tachicardico come una serie lunghissima di sistoli premature o extrasistoli, presupponendo quindi, che esse siano determinate da stimoli abnormi, al di fuori dell'ordine fisiologico. Quali siano questi extrastimoli il Mackenzie non ci dice. A sostegno della sua interpretazione, egli adduce le seguenti considerazioni:

(*) Sulla natura degli stimoli che si producono nelle cellule muscolari cardiache, e sull'eccitabilità di queste, gettano un po' di luce le ricerche eseguite da Loeb (26) nei muscoli striati. Secondo le medesime, la formazione degli stimoli nelle cellule muscolari starebbe in rapporto con la dissociazione intracellulare di determinati joni.

1° Che essa è l'unica che spieghi la straordinaria durata degli accessi;

2° Che in molti casi il polso tachicardico si dimostra composto di gruppi di sistoli premature (extrasistoli) che succedono l'uno all'altro;

3° Che gli accessi tachicardici offrono qualche analogia con certe forme di polso irregolare.

Hoffmann (2, 3, 5), in armonia con le ricerche e colle conclusioni di v. Kries (10), ammette in via di ipotesi che al di sopra dello sbocco delle vene cave nel cuore si formino (pure nelle condizioni normali) degli stimoli in numero maggiore (doppio, quadruplo, per esempio) del numero delle sistoli cardiache; il cuore, però, in condizioni normali, risponde con una contrazione soltanto ad ogni quarto stimolo che nelle vene cave si forma, essendochè l'eccitabilità e il potere conduttore del miocardio progressivamente diminuiscono dalle cave verso la punta del cuore. Ma se si determinano, negli elementi miocardici, effetti batmo- e dromotropi positivi, allora il cuore potrà rispondere ad ogni stimolo che normalmente si forma nelle vene cave (quadruplicamento dei battiti) oppure ad ogni secondo stimolo (raddoppiamento dei battiti). Gli effetti batmo- e dromotropi positivi sono dall'Hoffmann attribuiti a influenze nervose aventi, per lo più, la loro sede nel bulbo. Molto opportunamente questo autore, continuando a sostenere la sua ipotesi, ha *quasi* abbandonato, nel suo ultimo lavoro (2), l'idea delle extrasistoli da lui caldeggiata, unitamente all'ipotesi, in pubblicazioni precedenti (5, 3): a me sembra che il concetto di un'extrasistole determinata da stimoli che si producono dagli elementi miocardici stessi e per di più anche in condizioni normali, secondo l'ipotesi di Hoffmann, sia complemente errato. Ed essenzialmente per questo mi sembra poco sostenibile l'ipotesi, per quanto ingegnosa e commoda, del valoroso allievo di Riegel: la massima parte degli autori, infatti, riconosce nell'accesso tachicardico la presenza di numerose extrasistoli (che pure l'Hoffmann anche nel suo ultimo lavoro (2) ammette in modo più o meno esplicito).

E ciò per le seguenti ragioni:

1° Immediatamente prima dell'accesso, come immediatamente dopo, si osservano delle forme di aritmia, nelle quali è facile rilevare la presenza di extrasistoli [Hoffman (5-2), Gerhardt D. (13), Kraus (14), Lommel (8), Schmoll (15), Mackenzie (7), ecc.]: all'inizio e alla fine dell'accesso, dunque, esiste nel cuore una spiccata tendenza alla formazione di extrasistoli;

2° Il polso venoso, almeno durante alcuni accessi, è veramente sistolico (vero polso venoso ventricolare) per la formazione di extrasistoli ventricolari (*) [Gerhardt (13), Schmoll (15)].

(*) Il Mackenzie (7) in due casi di tachicardia parossistica essenziale constatò, durante l'accesso, un vero polso venoso ventricolare, ch'egli considera non come effetto di extrasistole ventricolare, ma come la conseguenza di uno scarico incompleto del cuore (iposistole). Alla fine di ogni sistole rimane, quindi, nel ventricolo una quantità sempre maggiore di sangue che, col suo ristagno nel ventricolo, disturba la chiusura delle valvole

*L'accesso tachicardico*, adunque, *sarebbe determinato dall'azione di stimoli abnormi* (*extrastimoli*) *i quali si fanno risentire sopra un miocardio che presenta le già accennate alterazioni di eccitabilità e di conduttività* (*effetti batmotropi e dromotropi positivi*).

Ma di che natura sono questi stimoli abnormi (extrastimoli)? e di che natura sono le cause che determinano gli effetti positivi sopra accennati?

E' chiaro che risolvendo (se fosse possibile) questi due quesiti, si verrebbe a risolvere l'oscura patogenesi della tachicardia.

Onde ottenere sperimentalmente delle extrasistoli si impiegano gli stimoli elettrici, termici, meccanici e chimici, che si fanno agire direttamente sul cuore. Per analogia, si potrebbe ammettere che in alcune forme di tachicardia, nelle cosidette forme riflesse [*a*) da disturbi gastrici e sopratutto da dispepsie; *b*) da malattie epatiche; *c*) da malattie intestinali; *d*) da malattie delle vie urinarie: cistite, ecc. (*)], gli extrastimoli fossero rappresentati appunto da sostanze chimiche: altrettanto si può ammettere per quelle forme di tachicardia che riconoscono come momento eziologico un morbo infettivo pregresso (influenza, tifo, sifilide, ecc.) o in atto (tubercolosi, cancro) e specialmente per quelle che si manifestano in casi di avvelenamento acuto (da belladonna, da carbolo) e cronico (da alcool, da tabacco, ecc.) (**).

L'esistenza di extrastimoli meccanici (aumento della pressione intracardiaca) può ammettersi in quei casi di tachicardia i quali insorgono dopo uno strapazzo fisico, che porta con sè un eccessivo lavoro del cuore (marcia o corsa forzata) (***).

Circa la natura delle cause che determinano gli effetti batmo-e dromotropi positivi basta ricordare i fenomeni che si ottengono eccitando l'accelerante o paralizzando il vago [v. Luciani (18), Stefani (19), Engelmann (17)]: evidentemente dette cause riconoscono un'*origine nervosa*. Per l'azione di esse l'eccitabilità del muscolo cardiaco può subire un aumento così notevole che il più lieve stimolo (abnorme) è capace di provocare una extrasistole [Wenckebach (4)].

---

atrio-ventricolari: ne viene che durante la sistole una certa quantità di sangue rigurgiterà nel sistema venoso (polso venoso ventricolare) attraverso gli orifici atrio-ventricolari incompletamente chiusi.

A me sembra che simile fenomeno (comparsa di una linea ascendente, nel tracciato preso dalla vena giugulare, sincrona colla sistole dei ventricoli) avrebbe potuto spiegarsi anche ammettendo la formazione di un'extrasistole ventricolare.

Mentre MACKENZIE ammette una iposistole, CARDARELLI con PANSINI (16) e HOFFMANN (5) ammettono, invece, una ipodiastole durante l'accesso tachicardico.

(*) Per quanto riguarda queste diverse specie di tachicardia (v. CARDARELLI e PANSINI (16), cap. II), è facile comprendere che non sempre si riesce a distinguere nettamente la forma sintomatica dalla forma essenziale.

(**) Nella *Monografia di* HOFFMANN *sulla tachicardia* (9) sono citati, e brevemente riassunti. casi di tachicardia parossistica insorta durante o dopo malattie infettive, nonchè per avvelenamenti acuti e cronici (S. 63-73). Anche qui non è sempre possibile una distinzione netta tra la forma sintomatica e la forma essenziale.

(***) Casi di questo genere sono descritti nella citata *Monografia di* HOFFMANN a pagina 84-93.

Con ciò si comprende come spesso, e al clinico specialmente (il quale è costretto a osservare i fenomeni in condizioni non così bene determinate come, talvolta, sa procurarsele lo sperimentatore) sfugga la percezione della natura degli extrastimoli, tanto più che, secondo Engelmann, esiste la possibilità di ottenere degli effetti cronotropi *primitivi* in senso positivo (cioè delle extrasistoli) *per influenze puramente nervose* (*).

La massima parte, infatti, degli autori, tenendo presente l'importanza di queste *cause nervose*, ad esse principalmente attribuisce l'insorgenza della tachicardia parossistica essenziale. Non è da ammettersi che questa, come opinano alcuni autori [West, Renaut (**)], dipenda soltanto da alterazioni anatomiche della cellula muscolare cardiaca, oltre che per i motivi già sopra enunciati, anche per la considerazione che mentre sono assai frequenti le lesioni anatomiche degli elementi miocardici (miocarditi) la tachicardia è assai più rara [Cardarelli e Pansini (16), Hoffmann (9)].

Ma se nel concetto generale dell'*origine nervosa* della tachicardia parossistica essenziale (concetto che, come abbiamo visto, bene armonizza coi risultati sperimentali) si accorda la generalità dei Clinici e Patologi, varie sono le opinioni circa la *sede* (nel campo del sistema nervoso) dell'*alterazione funzionale* da cui dipenderebbe la forma morbosa.

Si possono fare, in proposito, le seguenti distinzioni:

1. *Forme di tachicardia parossistica essenziale da alterazioni* (***) *risiedenti negli emisferi cerebrali.* Accessi tachicardici furono osservati nel corso di malattie organiche del cervello. Nel caso di Bunz-Federn (****) esistevano sintomi di origine cerebrale: blefaroptosi bilaterale, paralisi dell'accomodazione, rigidità riflessa della pupilla, ecc. Reinhold (21) descrive due casi di tachicardia parossistica in soggetti che presentavano lesioni meningo-encefaliche, constatate all'autopsia: in un caso si trattava di meningite basilare sifilitica con arterite sifilitica delle arterie vertebrali e basilare; nell'altro caso esisteva un tumore (glioma) nello strato midollare dell'emisfero cerebrale sinistro. In quest'ultimo caso l'accesso tachicardico si accompagnava a convulsioni epilettiche.

Fu osservata, inoltre, l'insorgenza di accessi tachicardici consecutivamente a traumi sul capo e col corredo di sintomi cerebrali (Dentu, Kelly, Lécorché-Talamon) (*****).

Altre volte la tachicardia parossistica fu osservata in persone epilettiche,

(*) Vedi a questo proposito il lavoro di ENGELMANN, *Ueber die Wirkungen der Nerven*, ecc. (17), p. 343-353 e la pubblicazione di WENCKEBACH (4), p. 63-67.

(**) Cit. da CARDARELLI e PANSINI (16), pag. 763.

(***) Faccio notare ancora una volta che quando parlo di *alterazioni* a proposito della tachicardia parossistica essenziale, intendo sempre *alterazioni funzionali* o *a base anatomica, finora, ignota;* e ciò in conformità alla definizione che della tachicardia parossistica essenziale danno gli autori [Baccelli (1), Romberg (22), ecc.].

(****) Cit. da SCHLESINGER (20), p. 8.

(*****) Cit. da SCHLESINGER (20), p. 8.

o neurasteniche, o sofferenti di emicrania [Nothnagel, Schlesinger (20), Lommel (8), Hoffmann (9)]. Anzi il Nothnagel e l'Hoffmann (5) fanno rilevare i caratteri di analogia esistenti fra la tachicardia parossistica e la epilessia (improvvisa insorgenza dell'accesso, stato di paralisi di alcuni organi nervosi centrali, ecc.), e il Talamon la considera addirittura come un equivalente epilettico. Contro questa esagerazione parla però il fatto, già constatato da molti autori, che la tachicardia spesso si manifesta in persone che nulla hanno di epilettico.

E' chiaro però che in tutti, o quasi tutti, questi casi la tachicardia parossistica non è che un sintoma delle diverse affezioni cerebrali sopra accennate e più o meno bene localizzate. Evidentemente si tratta in questi casi di una tachicardia parossistica *sintomatica* che è bene tenere distinta, almeno per ora (e quantunque non sempre si riesca a distinguerla), dalla tachicardia parossistica *essenziale,* della quale solo intendo qui occuparmi. Ad ogni modo ho creduto opportuno di ricordare qui le suddette forme *sintomatiche* perchè mentre alcune rappresentano chiaramente un sintoma accessionale di un complesso morboso a base anatomo-patologica ben definita (processi infiammatorî meningo-encefalici, tumore, ecc....), altre delle suddette forme sintomatiche (quelle legate a epilessia essenziale o a sindromi istero-nevrasteniche, il cui substrato anatomico, da ricercarsi probabilmente nel cervello, è tuttora così malsicuro e indefinito) rappresentano — per quanto mi sembra — una varietà di tachicardia che non è schiettamente sintomatica, nè schiettamente essenziale. Esse rappresenterebbero quasi una forma di passaggio fra la tachicardia sintomatica e la vera tachicardia essenziale, intesa quest'ultima come semplice *disturbo funzionale* sviluppantesi in persone che nessuna alterazione presentano, sia anatomica sia funzionale (rilevabile coi mezzi odierni d'indagine), in alcun organo, all'infuori di quella, puramente funzionale, del cuore [Baccelli (1), Romberg (22)]. Questo passaggio per gradini dalla forma sintomatica alla forma essenziale ci può, forse, autorizzare ad ammettere una certa *uniformità di sede* nelle alterazioni che sono capaci di provocare la tachicardia parossistica in generale: come esiste una specie di tachicardia parossistica sintomatica da alterazioni (bene rilevabili cogli odierni mezzi di indagine) risiedenti negli emisferi cerebrali, così non è improbabile che esista una specie di tachicardia parossistica essenziale da alterazioni (non bene o punto rilevabili cogli odierni mezzi d'indagine) risiedenti pure negli emisferi cerebrali.

Il nesso fra lesioni del cervello e tachicardia riceve un po' di luce dal fatto, ben noto, che la frequenza dei moti cardiaci rimane influenzata per certe condizioni psichiche: gioia, dolore, ecc., e dal fatto che alcuni hanno l'abilità di far variare volontariamente i loro moti cardiaci [Luciani (18)]. Anzi Cardarelli e Pansini (16) fanno cenno di una *tachicardia volontaria,* osservata (da Tarchanoff) nel famoso studente, che a volontà portava il polso da *70* a *105* battute.

E' da ritenersi, scrive il Luciani (18), che i due centri cardiaci (centro bulbare dei nervi diastolici e centro spinale dei nervi sistolici) siano in rapporto coi centri cerebrali corticali e subcorticali, sebbene non siano ancora ben determinate le rispettive vie anatomiche di congiunzione.

2. *Forme di tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nel bulbo* (*centro del vago*).

Esistono forme sintomatiche di tachicardia con manifesta localizzazione bulbare: embolie, emorragie, tumori [Cardarelli e Pansini (16)]. Che esistano forme analogoghe (per sede) di tachicardia parossistica essenziale sembrami ammissibile, oltre che per ragioni di analogia (simili a quelle sopra esposte), anche per l'avvenuta constatazione durante l'accesso di alcuni fenomeni che in favore di tale sede depongono: poliuria, profuso sudore, fatti vasomotori (rossore della cute), ecc. [v. Hoffmann (9)].

3. *Forme di tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nel midollo spinale* (*porzione cervicale superiore: centro dell'accelerante*).

Cardarelli e Pansini (16) parlano di localizzazioni nel midollo cervicale, come cause di tachicardia parossistica (naturalmente sintomatica). Lo Schlesinger (20) ne osservò un caso che si accompagnava a sintomi pronunciati di tabe dorsale.

Per le sopra enunciate ragioni di analogia ci sembra ammissibile l'esistenza di una tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nella porzione cervicale del midollo spinale (centro dell'accelerante): in favore di una tale sede deporrebbe la mancata reazione dell'iride allo stimolo luminoso, ciò che venne constatato durante gli accessi di una tachicardia la quale aveva, del resto, tutti i caratteri di essenziale [v. la completa raccolta di Hoffmann (9)].

4. — *Forme di tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nel nervo vago* (*paralisi periferica del vago*).

Cardarelli e Pansini (16) notano che le paralisi del vago da lesione periferica sono di straordinaria frequenza. Lo Schlesinger (20) riferisce un caso di tachicardia parossistica (che dobbiamo considerare sintomatica) nel quale, all'autopsia, si constatò che il vago di destra era impigliato, all'entrata nel cavo toracico, in un ammasso di gangli sclerotici che avevano prodotto l'atrofia delle fibre nervose, alla quale l'A. attribuisce l'insorgenza degli accessi tachicardici. Il materiale anatomico, però, relativo a lesioni periferiche del vago nella tachicardia parossistica, è tutt'altro che abbondante [v. Schlesinger (20)].

Ad ogni modo, per le solite ragioni di analogia, possiamo ammettere l'esistenza di una tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nel nervo vago: forse a favore di una tale sede depone il fatto che, in qualche caso, la compressione del vago, al collo, determina la fine immediata dell'accesso [v. raccolta di Hoffmann (9)].

5. — *Forme di tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nel nervo accelerante* (*eccitazione dell'accelerante da lesioni periferiche*).

Lo Schlesinger (20) riassume il caso pubblicato da Pal (*), che in una donna sofferente di tachicardia parossistica (sintomatica) constatò, all'autopsia, la compressione di alcune fibre del simpatico (subito al disopra della località in cui la vena azygos, formando un arco, sbocca nella cava) per parte di briglie connettivali, residui di pregressa pleurite. Pal attribuisce a questa speciale condizione anatomica del simpatico la causa dell'eccitamento di questo e, quindi, degli accessi tachicardici. Anche qui, per le solite ragioni, ammettiamo la possibilità di una tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nell'accelerante. Siccome si ritiene che l'eccitazione dell'accelerante aumenti di poco la frequenza del cuore (meno che non la paralisi del vago), si ammette uno stato di eccitazione del simpatico in quei casi in cui la tachicardia non è notevole [Cardarelli e Pansini (16)].

6. — *Forme di tachicardia parossistica essenziale da alterazioni risiedenti nei gangli intracardiaci.*

Il Baccelli (1), esposta la differenza che passa fra il plesso e il ganglio nervoso, considera i gangli intracardiaci come la fusione di tutti i poteri d'innervazione cardiaca, come veri organi registratori del cuore. Nel sangue che, non sufficientemente svelenato dalla ghiandola epatica, porta la sua azione nociva sui gangli intracardiaci, specie su quelli dell'atrio destro, il Baccelli ravvisa la più probabile delle origini della tachicardia parossistica essenziale. Avendo ottenuto in alcuni casi la cessazione dell'accesso tachicardico subito dopo l'iniezione endovenosa di 1 mgr. di strofantina, il Clinico di Roma (1) riconosce in questo fatto una giustificazione della sua teoria. A sostegno della quale si può anche invocare la tendenza che hanno oggi i fisiologi (**) di attribuire ai gangli intracardiaci (per quanto riguarda la produzione del ritmo cardiaco) una importanza assai maggiore di quella che fu a loro assegnata in questi ultimi anni. Il v. Cyon (23), in una monografia di quest'anno, considera addirittura le cellule nervose poste allo sbocco della vena cava come il luogo d'origine del ritmo cardiaco e da esse fa dipendere la normale frequenza dei battiti cardiaci, che può essere più o meno aumentata dall'alterata funzione di dette cellule [v. Cyon (23), S. 42].

Pur trattandosi di un neurogenista troppo partigiano, qual è il v. Cyon, mi pare che le sue vedute a proposito dei gangli intracardiaci, data l'odierna tendenza dei fisiologi, meritino una certa considerazione; esse suffragano, evidentemente, l'opinione del Baccelli circa l'origine nervosa *intracardiaca* di alcune forme di tachicardia parossistica essenziale.

---

(*) PAL. J., *Spitzenpneumonie und Tachykardie.* Wiener med. Woch., 1906, n. 1, cit. da SCHLESINGER (20).

(**) Il MANGOLD (24), dell'Istituto fisiologico di Jena, in una rassegna sintetica (1906) sulle teorie dell'origine del ritmo cardiaco, conclude che la dottrina miogena e la dottrina neurogena si equilibrano in modo che non è possibile stabilire quale delle due meriti il sopravvento. Il BAGLIONI (25), dell'Istituto fisiologico di Roma, pure in una rivista sintetica (1907) sull'argomento, conclude che la bilancia tende a traboccare verso la dottrina neurogena.

Da quanto sopra fu esposto si può *concludere:*

1° Una delle principali caratteristiche della tachicardia parossistica essenziale è l'improvviso raddoppiamento numerico (o quadruplicamento) delle pulsazioni durante gli accessi (Aug. Hoffmann).

2° Esiste una certa analogia fra il suddetto raddoppiamento numerico (o quadruplicamento) dei battiti cardiaci durante l'accesso tachicardico e il raddoppiamento (o quadruplicamento) numerico ottenuto da alcuni sperimentatori, sul cuore isolato di rana, mediante opportuna applicazione di stimoli termici ed elettrici [v. Kries, Strömberg e Tigerstedt, Engelmann].

3° Il raddoppiamento numerico dei battiti cardiaci, quale si osserva nell'accesso tachicardico, è intimamente connesso con un'alterazione (esaltazione) di alcune funzioni fondamentali proprie della cellula muscolare cardiaca — cioè dell'eccitabilità e della conduttività — ed è da ricondursi, in ultima analisi, ad un'alterazione fisico-chimica del protoplasma cellulare (Loeb) o ad un'alterazione dei processi metabolici che si svolgono nelle cellule stesse componenti il miocardio (Stefani, Luciani).

4° L'accesso tachicardico è determinato da extrastimoli (extrasistoli) i quali si fanno risentire sopra un miocardio che presenta le già accennate alterazioni di eccitabilità e di conduttività (effetti batmotropi e dromotropi positivi).

5° Gli extrastimoli determinanti l'accesso tachicardico possono essere di *natura chimica* [come nelle tachicardie per avvelenamento acuto (da belladonna, carbolo, ecc.) e cronico (da alcool, da nicotina, ecc.), nelle tachicardie da infezione pregressa o in atto (influenza, polmonite, tifo, sifilide, tubercolosi, etc.), nelle tachicardie da disturbi gastrici, da dispepsie, da malattie epatiche, etc.] oppure possono essere di *natura meccanica* (aumento della pressione intracardiaca) come in quei casi di tachicardia che insorgono dopo uno strapazzo fisico che porta con sè un eccessivo lavoro del cuore (marcia o corsa forzata) (*).

6° La fisiologia ci apprende che le cause d'origine nervosa specialmente (eccitazione dell'accelerante, paralisi del vago) sono atte a determinare gli effetti batmotropi e dromotropi positivi nelle cellule miocardiche.

E' quindi ammissibile che le *cause* determinanti simili effetti nel miocardio dei tachicardici sieno essenzialmente di *natura nervosa.*

7° In base al fatto che fra la tachicardia parossistica sintomatica [da lesioni anatomiche bene rilevabili cogli odierni mezzi d'indagine] e la tachicardia parossistica essenziale [da lesioni anatomiche punto rilevabili cogli odierni mezzi d'indagine] esistono delle forme di passaggio [da lesioni anatomiche più o meno bene rilevabili], e in base al criterio dell'analogia — come dissi più sopra — sembrami possibile la seguente classificazione delle diverse forme di tachi-

(*) Per quanto riguarda queste diverse specie di tachicardia, non è sempre possibile (come già feci osservare) distinguere nettamente la forma sintomatica dalla forma essenziale.

cardia parossistica essenziale. Tale classificazione è basata sulla diversa *sede* (presunta!) delle alterazioni (puramente funzionali o a base anatomica, finora, ignota) che possono provocare la tachicardia parossistica essenziale.

*A. Tachicardia parossistica essenziale da alterazioni dell' innervazione extracardiaca:*

α) da alterazioni dell'encefalo:
1° degli emisferi cerebrali,
2° del bulbo (centro del vago),

β) da alterazioni del midollo spinale (centro dell'accelerante).

γ) da alterazioni dei nervi periferici:
1° paralisi del vago,
2° eccitazione dell'accelerante.

*B. Tachicardia parossistica essenziale da alterazioni dell' innervazione intracardiaca (cioè dei gangli intracardiaci). — Forma del Baccelli.*

Per quanto riguarda il caso clinico da me studiato, riassumendo, dirò:

1° La tachicardia par. essenziale si sviluppò sopra un soggetto epilettico;

2° Non esisteva alcun sintoma che deponesse per una lesione organica degli orifici o delle valvole cardiache. [La punta del cuore, nel passaggio dell'infermo dal decubito supino a quello laterale sinistro, si spostava (sia fuori che durante l'accesso) di cm. 2-3 verso sinistra (*)];

3° Durante l'accesso l'aia di ottusità del cuore subiva un lieve ingrandimento tanto a carico del ventricolo sinistro, quanto del ventricolo destro;

4° Durante l'accesso, la pressione arteriosa (misurata col Riva-Rocci) scendeva a 115 mm. di Hg. da 130 mm. in condizioni normali;

5° Durante un accesso (nel quale fu potuto registrare il polso del paziente) il numero delle pulsazioni — registrate collo sfigmocronografo — fu di 180 al 1', mentre 3 giorni prima (in condizioni normali) il numero delle pulsazioni, registrate collo sfigmocronografo, era stato di 90 al 1' (preciso raddoppiamento).

Non è improbabile che in questo paziente abbia esistito anche un quadruplicamento preciso del numero dei battiti cardiaci là ove la storia clinica accenna a cifre come 200, 220, 250 pulsazioni (dedotte colla semplice palpazione del polso);

6° La curva del polso durante l'accesso si differenzia dalla curva del polso in condizioni normali, oltre che per la frequenza raddoppiata, per l'accenno alla forma del polso alternante e per la mancanza di ogni crotismo, il quale è, invece, bene manifesto nella curva presa al di fuori dell'accesso.

(*) Alcuni autori attribuiscono importanza alla spostabilità eccessiva del cuore, nel senso che questa può produrre degli stiramenti sugli organi posti alla base del cuore stesso e influire, quindi, più o meno direttamente sulla funzione cardiaca. Hoffmann (5) la osservò costantemente in cinque casi di tachicardia parossistica essenziale: lo spostamento che subiva la punta verso sinistra — nelle condizioni sopra cennate — variava fra 5 e 9 cm.

* * *

Al mio Venerato Maestro Prof. Guido Baccelli, che gentilmente mi permise la pubblicazione di questo caso, rinnovo qui i miei rispettosi ringraziamenti.

Roma, agosto 1907.

## BIBLIOGRAFIA.


1. BACCELLI G. *Sulla tachicardia parossistica essenziale.* Lezione clinica raccolta da C. A. CRISPOLTI. Policlinico. sezione pratica, 1907.
2. HOFFMANN AUG. *Ueber Verdoppelung der Herzfrequenz nebst Bemerkungen zur Analyse des unregelmässigen Pul es.* Zeitschr. f. k'in. Med. Bd. 53, 1904, Sep. Abdr. (Riegel-Festschrift).
3. ID. *Tachykardie und Bradykardie.* « Die D utsche Klinik », 1903.
4. WENCKEBACH K. F. *Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Functionsstörungen des Herzens.* Leipzig. 1903, Vol. di 193 pag. con 7 Tav.
5. HOFFMANN AUG. *Neue Beobachtuugen über Herzjagen.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 78, 1903, Sep Abdr.
6. MARTIUS F. *Tachycardie.* Eine klinische Studie. Stuttgart, 1895. Vol. di 96 p.
7. MACKENZIE J. *Die Lehre vom Puls.* Aus dem engl. von A. Deutsch. Frankfurt a/M. 1904, Vol. di 306 p. con 340 Fig.
8. LOMMEL F. *Ueber anfallsweise auftretende Verdoppelung der Herzfrequenz.* D utsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 82, S. 495-508, 1905.
9. HOFFMANN AUG. *Die paroxysmale Tachycardie.* (Anfälle von Herzjagen), Wiesbaden, 1900, Vol. di pag. 215.
10. v. KRIES J. *Ueber eine Art polyrhythmischer Herzthätigkeit.* Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrg. 1902, Phys. Abth., S. 477-491.
11. STRÖMBERG u. TIGERSTEDT. *Mitth. vom physiologischen Laboratorium in Stockholm* 5, 1888, cit. in TIGERSTEDT R., *Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes,* S. 199, Leipzig, 1893.
12. ENGELMANN Th. W., *Ueber den Ursprung der Herzbewegung n und die physiologischen Eigenschaft n der grossen Herzvenen des Frosches.* Pflüger's Archiv, Bd. 65, 1896.
13. GERHARDT D. *Beitrag zur Lehre von den Extrasystolen.* Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 82, S. 509-519, 1905.
14. KRAUS Fr. *Einiges über funktionelle Herzdiagnostik.* Deutsche mediz. Wochenschrift, 1905, S. 90-93.
15. SCHMOLL E. *Paroxysmale Tachycardie.* Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 89, S 594-603, 1907.
16. CARDARELLI A. e PANSINI S. *Malattie nervose e funzionali del cuore,* in Trattato ital. di Pat. e Ter. Medica, diretto da CANTANI e MARAGLIANO, Vol. IV, P. II. Milano, Vallardi. Senza data.
17. ENGELMANN *Th. W. Ueber die Wirkungen der Nerven auf das Herz.* Arch. f. Anat. u. Physiol.; Physiol. Abtheil. 1900, S. 315-361.
18. LUCIANI L. *Fisiologia dell'uomo.* Vol. I, 1ª Ediz., Milano, 1902. Cap. IX. *La fisiologia del miocardio e dei nervi cardiaci,* (Pag. 260-303).
19. STEFANI A. *Cardiovolume, pressione pericardica e attività della diastole. Esperienze.* Memoria letta all'Accademia Medico-Chirurgica di Ferrara il 5 agosto 1891, vol. di pag. 130.
20. SCHLESINGER H. *Ueber die paroxysmelle Tachykardie und ihre Beziehungen zu den Erkrankungen des Nervensystems.* Sammlung klinischer Vorträge. Inn. Mediz. n. 131, Leipzig, 1906.
21. REINHOLD H. *Beitrag zur Pathogenese der paroxysmellen Tachykardie.* Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, Heft. 2/4, 1906.
22. ROMBERG E. *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe* Stuttgart, 1906, Vol di pag. 548.
23. von CYON E. *Die Nerven des Herzens. Ihre Anatomie und Physiologie.* Uebersetzt von Heusner, Berlin, 1907.
24. MANGOLD E. *Die neurogene und myogene Theorie des Herzschlags.* Münch. med. Woch 1906, n. 10-11.
35. BAGLIONI S. *Le teorie neurogena e miogena dell'attività cardiaca secondo le più recenti ricerche.* Rivista sintetica. Il Policlinico, Sez. pratica, 1907, Fasc. 27.
26. LOEB J. *Ueber Jonen, welche rhythmische Zuckungen der Skelettmuskeln hervorrufen.* Beiträge zur Physiologie. Festschr. f. Prof. A. Fick, 1899.


---

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

# Di un metodo per lo studio della coagulazione del sangue nei vari stati morbosi

per il dott. PUBLIO CIUFFINI, assistente.

*(Continuazione e fine, v. fasc. 1).*

Nelle seguenti forme morbose anzichè aumento si ha ritardo di coagulazione.

| Data | Diagnosi | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5-8-907 ore 17 | Morbo di Werlhof. Temp: 39°. Donna di 30 anni | .. | .. | Sangue puro | 8-9-10 | 3-4-5 6-7 | .. | 2 | .. | L'1 è rimasto completamente liquido. |
| 9-8-907 ore 16 | Neoplasma del fegato (sarcoma ?). Uomo di 47 anni | Sangue puro | .. | 9-10 | 8 | 6-7 | .. | 5 | 3-4 | L'1 e il 2 sono coagulati per metà dopo 25-30′. |
| 13-8-907 ore 16 | Malaria estivo-autunnale. Giovane di 16 anni | .. | Sangue puro | .. | 10 | 7-8-9 | 5-6 | .. | 3-4 | Dopo 30′ il 2 è per metà coagulato, l'1 solo in minima parte. |

Confrontando questa tavola colle precedenti, chiaramente vi si scorge come nei casi in essa riportati esiste un ritardo di coagulazione maggiore nel morbo di Werlhof e nella forma di malaria estivo-autunnale, minore nel tumore maligno del fegato. In quest'ultimo caso merita di essere rilevato il fatto che, mentre il sangue non diluito coagula in un tempo normale, mescolato alla soluzione fisiologica mostra bene evidente il ritardo della coagulazione. L'estensione di questo processo non è però diminuita, chè anzi, come vedemmo in altri casi, i due fenomeni si scindono sovra tutto nel morbo di Werlhof, in cui, accanto ad un ritardo molto ben manifesto, si può quasi pensare ad aumento di estensione, per quanto ad ammettere questa, nonostante la rapida e completa coagulazione nel tubo con due goccie di sangue, mi renda un po' dubbioso l'essere rimasto completamente liquido quello con una, al di sotto cioè di quanto verificai in individui normali.

In quest'ultimo caso si è ripetuto un fatto già altre volte constatato e cioè, pur esistendo un ritardo nella coagulazione delle diluizioni minori, le diluizioni maggiori sono coagulate in un tempo normale, differendo in ciò dagli altri due casi, in cui per tutti si è avuto una notevole diminuzione. Importa però far notare che in questa malata, in due esami di sangue fatti circa due mesi prima, si era avuto un maggiore ritardo, essendosi ottenuta la coagulazione in 12-18′ del sangue contenuto in una provetta. L'aumento quindi in quest'ultimo esame, o per meglio dire la diminuzione del ritardo del fenomeno trova una spiegazione nel decorso ulteriore della malattia. Difatti la malata, che sempre febbricitava, 2-3 giorni dopo l'esame ebbe notevoli rialzi termici, tanto da far sospettare una febbre tifoide: supposizione che fu ben presto confermata dall'insorgere di tutti gli altri sintomi propri della speciale forma morbosa, tra cui la prova di Widal positiva. All'essere già

iniziata la concomitanza di questa infezione non sono alieno dal riferire la discordanza nel tempo di coagulazione notata tra le minori e le maggiori diluizioni. Incidentalmente accenno che in questa paziente nell'acme della diatesi emorragica non mi fu dato scorgere piastrine nel sangue, mentre sopravvenne uno stato di vera piastrinosi nel momento in cui quella subì un lieve miglioramento, a cui tennero dietro altre ricadute.

E pure incidentalmente accennerò al reperto ematologico del giorno 10 giugno 1907, quando era nel suo acme la sola forma emorragica.

Emoglobina 80.
Globuli rossi 5,230,000.
Leucociti 11,250.
Rapporto 1 : 465.
Valore globulare 0.70.
Polinucleati 80.94 % (per mmc. 9105.75).
Mononucleati 18.25 % (per mmc. 2053.12).
Polinucleati neutrofili 79.36 % (per mmc. 8928).
Id. eosinofili 1.58 % (per mmc. 177.75).
Id. basofili. —
Mononucleati grandi 9.92 % (per mmc. 1116).
Id. medi 4.76 % (per mmc. 535.50).
Linfociti 3.57 % (per mmc. 401.62).
Forme di passaggio 0.79 % (per mmc. 88.87).

Si ebbe cioè una leggera leucocitosi, con un valore globulare al di sotto della media ed una lieve eccedenza di polinucleati neutrofili a totale detrimento dei linfociti, che sono molto al di sotto della norma.

Riassumendo quanto riguarda il fenomeno della coagulazione, studiato col nuovo processo in un piccolo numero di forme morbose, noterò innanzi tutto come in queste il fenomeno può compiersi in tempo normale, può essere accelerato, o ritardato. Non ho trovato modificazione nella cirrosi epatica, nell'itterizia cronica, nella terzana semplice. Si ha aumento del processo in ispecie nell'anemia gravidica, nel morbo di Addison, nella meningite tubercolare, nella febbre tifoide. A queste forme, in ordine decrescente, seguono: la polmonite lobare, la convalescenza di tifo, l'anemia da anchilostoma, l'alcoolismo, la cirrosi epatica, accompagnata da disturbi intestinali e febbre. Se si vuol considerare invece l'estensione del processo di coagulazione, questa fu maggiore sopra tutto nella febbre tifoide e nella sua convalescenza, quindi nel morbo di Addison e nell'anemia gravidica, a cui tengono immediatamente dietro, l'anemia da anchilostoma, la polmonite lobare, l'alcoolismo cronico. Nelle altre forme: in un caso di anemia semplice, nella cirrosi epatica, nella meningite tubercolare, i due fenomeni si scindono e, pur avendosi un acceleramento del processo, l'estensione del medesimo permane nei limiti fisiologici.

Ho trovato ritardo di coagulazione in un caso di morbo di Werlhof, nella febbre malarica estivo-autunnale, nel tumore maligno del fegato. In questa malattia l'estensione è normale, ad eccezione della prima, in cui si può forse pensare ad un leggiero aumento.

Abbiamo dunque potuto constatare che in tre casi di malattie del fegato si sono avute tre differenti maniere di comportarsi della coagulazione.

L'aumento però di coagulazione nel secondo caso di cirrosi epatica tiene per me più alla forma intercorrente di febbre, accompagnata da disturbi intestinali, che alla malattia principale. Questi dati per altro sono un po' in opposizione con quanto

ritengono i chirurgi, i quali sanno quanto sia difficile compiere l'emostasi nei casi in cui è interessato il fegato, in ispecie poi se v'è itterizia: e ricorderò che a questo fine fu proposta la somministrazione metodica di cloruro di calcio prima di compiere un atto operativo in casi consimili.

Per meglio assicurarmi della esattezza del metodo clinico per lo studio della coagulazione del sangue volli in animali di esperimento determinare a mezzo di alcune sostanze un aumento, od una diminuzione di quella proprietà. Saggiando così il sangue, mi sarebbe stato possibile di constatare se questo metodo è in grado di rilevare anche le più piccole alterazioni dalla norma, nelle più differenti condizioni di esperimento. E' naturale che per tále studio io sono partito dalle cognizioni in precedenza possedute, desunte dai vecchi metodi di indagine, in riguardo a diversi agenti chimici, capaci di influenzare in qualche maniera il fenomeno della coagulazione, quando sono iniettati nelle vene.

Si conosceva già dalle esperienze di Hayem che l'iniezione endovenosa di una soluzione al 5-6 ‰ di cloruro di sodio produce la coagulazione del sangue in un tratto di vena isolato fra due legature. Ultimamente sono comparse alcune osservazioni sull'azione dei sieri di sangue fresco, di siero antidifterico, di soluzione fisiologica, di sieri a mineralizzazione complessa, tutti più o meno inflenzanti la coagulazione, in modo da riuscire di utilità terapeutica come emostatici, in certe diatesi emorragiche, come indispensabili a prevenire emorragie in soggetti emofilici. Fleig prepara un siero, che contiene tutti gli elementi minerali, che si trovano in quantità apprezzabile nel sangue ed ha una concentrazione molecolare uguale, o molto vicina a questo.

Era già noto dagli studi di Tuffier, Fourneaux, che l'acqua fisiologica ha un valore emostatico. Fleig ha potuto osservare che l'emorragia a nappo nei conigli, la quale si arresta spontaneamente dopo 20′, si interrompe in 5-8′ dopo una iniezione di siero a mineralizzazione complessa. Se poi si amministra prima di produrre l'emorragia capillare colla sezione muscolare l'emorragia è insignificante e molto minore che se si fosse iniettata soltanto soluzione fisiologica. Il meccanismo dell'azione emostatica per Fleig è dovuto ad aumento della coagulazione del sangue e a modificazioni vasomotrici. Weil riferisce che le emorragie in un malato alcoolista, con nefrite e ritardo della coagulazione del sangue, sono cessate in seguito ad iniezioni endovenose di siero di sangue. In quattro casi di porpora acuta con iniezioni di siero cessarono in 1-2 giorni le emorragie viscerali e cutanee: lo stesso risultato ebbe in 2 casi di porpora cronica semplice. Se la porpora era complicata con anemia perniciosa, sparirono egualmente le emorragie, non la progressiva deglobulizzazione. Bastava una iniezione endovenosa di 15 cmc. di siero, o di 30 cmc. sottocute per avere l'arresto delle emorragie discrasiche. Broca afferma che, se il giorno innanzi l'operazione si inietta ad un emofilico del siero, l'emostasi si fa normalmente: la modificazione della coagulabilità persiste anche parecchi giorni dopo l'atto operativo; lo stesso effetto si ha iniettando anche siero antidifterico. Tuffier, inoltre, iniettando del siero semplice, potè combattere accidenti molto gravi di emofilia e si domanda se l'iniezione di semplice siero artificiale non basti ad aumentare la coagulabilità del sangue in soggetti emofilici. A questi risultati non portò un contributo favorevole il Mauclaire: egli, difatti, in un uomo emofilico con epatite e porpora, prima di intervenire per una doppia parotite suppurata, praticò una iniezione di siero antidifterico. Malgrado però questo trattamento, si produsse una forte emorragia, che condusse a morte il paziente.

Essendo a questo punto la quistione, mi sembrò che fosse prezzo dell'opera

da un lato vedere quale influenza hanno le iniezioni endovenose di sieri artificiali sulla coagulazione del sangue, e dall'altro, dato che queste si determinassero, vedere se il nuovo processo vale a metterle in rilievo. Tra i sieri scelsi quello a mineralizzazione complessa usato da Fleig, come via di amministrazione del rimedio l'endovenosa, come animale di esperimento il cane. Fleig dà questa composizione:

Cloruro di sodio gm. 6-8.
Cloruro di potassio gm. 0.2-0.5.
Cloruro di calcio gm. 0.5-2-3.
Solfato di magnesia gm. 0.2-0.5.
Bicarbonato di sodio gm. 0.5-1.5.
Glicerofosfato di sodio gm. 0.7-2.
Glucosio (facoltativo) gm. 1-5.
Acqua distillata q. b. per 1000 cmc. di liquido.
Ossigeno (facoltativo) a saturazione.

Sostituisce il glicerofosfato al fosfato per evitare la formazione di un precipitato di fosfato di calcio, essendo il mezzo alcalino.

24 ottobre 1907. Cane lupetto bastardo, del peso di kg. 10.4. In tutte le determinazioni il sangue è preso dall'arteria femorale.

| Condizioni di esperimento | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ore 9 3/4, nessun intervento | Sangue puro | .. | 7-8-9 | 6 | 5 | 2-3-4 | .. | .. | Dopo 30′ nell'1. il coagulo è sempre tenue ed occupa la metà della colonna. |
| Ore 10.5-10-12 iniezione nella vena femorale di cc. 75 di siero. Ore 10 ½ si esperimenta il sangue | Sangue puro | 4-5-6-7 8-9 | .. | 3 | .. | 2 | .. | .. | |
| Ore 10.40............. | 9 | 8 | 1-2-3-4 5-6-7 | .. | .. | .. | .. | .. | |

Si è adunque pienamente verificato quanto il Fleig aveva rilevato. Sembra che l'aumento della coagulazione si determini gradatamente perchè dopo 18′ dall'iniezione di 75 cmc. di siero nella vena femorale, nel sangue raccolto dall'arteria l'aumento della coagulazione non fu molto accelerata. Difatti, quelle da cui si desume l'influenza del siero furono in ispecie le diluizioni maggiori: l'estensione poi rimase del tutto normale. Non così avvenne dopo 30′ in cui i due fatti sono aumentati in maniera molto evidente. Credo quindi giustificato il consiglio di Fleig di tali sieri nelle emorragie, in malattie emorragiche, e a titolo preventivo prima di interventi chirurgici. Vedremo in seguito che l'acceleramento della coagulazione persiste vari giorni dopo l'iniezione del siero. Il metodo in tal caso valse a scoprire una modificazione lieve del processo di coagulazione, che l'altro non aveva rivelato, come si desume confrontando il 1° e il 2° esperimento della tavola.

Notammo già l'influenza delle iniezioni endovenose di peptone. Anche per questo volli usare il nuovo processo, per quanto non avessi troppa fiducia mi corrispondesse in tal caso, sapendo dagli studi di Fano che basta aggiungere al plasma peptonico una soluzione al ½ % di cloruro di sodio, per renderlo nuovamente coagulabile.

Difatti, dopo avere, come il solito, praticato un saggio preventivo, iniettai nelle vene di un cane del peso di kg. 6.200 una soluzione di peptone Witte al 10 %, complessivamente gm. 3.2 di peptone corrispondente a 32 cmc. di soluzione, pari a 50 centigrammi di peptone per kg. di animale. I risultati furono quali prevedevo: il sangue diluito coagula raramente con ritardo, più spesso in tempo normale, raramente con lieve anticipo, mentre con l'altro metodo si desume costantemente un molto notevole ritardo.

Espongo nella tavola più particolarmente i risultati ottenuti:

| Data | Condizioni di esperimento | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17-9 07 Ore 9.41 | Nessun intervento | .. | 8 9 Sangue puro | 6-7 | 3-4-5 | .. | .. | 2 | .. | Sangue preso dall'arteria femorale. L'1 dopo 25′ è coagulato in parte. |
| Id. Ore 10 | Iniezione endovenosa di peptone, Ore 10.40 presa del sangue dalla stessa arteria | .. | 8 Sangue puro | 6-7 | 3-4-5 | .. | .. | 2 | .. | Nulla nell'1. |
| Id. Ore 12 | Nuova raccolta di sangue dall'arteria | .. | .. | .. | .. | 3-4-5 6-7-8 9-10 | .. | .. | Sangue puro | Dopo 20′ il 2 era coagulato per metà e tale si è mantenuto. |
| Id. Ore 16 | Id. | .. | .. | 4-5-6 7-8-9 | .. | 3 | .. | Sangue puro | 2 | Dopo 25′ il 2 era coagulato per metà. |
| Id. Ore 18 | Id. | .. | .. | 8-9-10 | .. | 3-4-5 6-7 | .. | .. | .. | *Il sangue puro coagula in 1 ora e 5′* |
| 18-9-07 Ore 17 | Nuova raccolta dall'arteria femorale | .. | 8-9-10 | 2-3-4 5-6-7 | .. | .. | .. | .. | .. | *Il sangue puro coagula in 40′.* |

Osservando attentamente quanto è avvenuto in questa esperienza, si constata che il sangue 40′ dopo un'iniezione endovenosa di peptone non ha per nulla modificato la sua attitudine a coagulare. Dopo 2 ore invece si determina un ritardo notevole nella coagulazione, tanto più notevole nel sangue contenuto puro nella provetta, che coagula dopo del sangue diluito.

Qui comincia la discordanza tra i due metodi, di cui cui l'uno rivela sempre un ritardo, mentre l'altro alcune volte mette in evidenza uno stato pressochè normale, altre un acceleramento di coagulazione. Questi fatti sono evidenti per le maggiori diluizioni, mentre nelle minori si è avuta la coagulazione in tempo normale. Esse cioè, meno si discostano come era prevedibile, da quanto avviene nel sangue posto a coagulare nella provetta senza l'aggiunta di alcuna sostanza. In tali casi quindi io ritengo che appunto per la speciale azione delle soluzioni di cloruro di sodio nel sangue peptonico, il metodo non possa essere usato, ottenendo risultati in rapporto alla varia azione su esso del cloruro di sodio a varia proporzione, anzichè dati da cui desumere lo stato reale del potere coagulante del sangue stesso.

Volli anche osservare quali risultati si ottengono con una soluzione di peptone insufficiente a dare l'incoagulabilità, o il ritardo di coagulabilità del sangue, ma capace invece di dare l'immunità da peptone verso un'iniezione sufficiente praticata a distanza di qualche giorno.

Scelsi a tal uopo un cane bastardo del peso di kg. 4, a cui praticai un'iniezione di 10 cmc. di soluzione fisiologica contenente il 10 % di peptone: in tutto un grammo di peptone, pari a 25 centigm. per chilogrammo di animale. Alla distanza di 6 giorni iniettai, sempre per via endovenosa, 2 gm. della stessa sostanza, sciolta in 20 cmc. di soluzione fisiologica.

Nella tavola seguente riporto i risultati delle due serie di esperienze:

| Data | Diagnosi | 5′ | 7-8′ | 0′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5-9-907 ore 11 | Nessun intervento | 5-6 | 8 | 7-6 | .. | 5 | 3-4 | .. | .. | Il 2 dopo 20′ è parzialmente coag. |
| Id. ore 11 | Iniezione di peptone (gr. 1). Ore 12 raccolta del sangue | .. | 4 | .. | .. | 3 | .. | .. | .. | Dopo 15′ nell'1 e nel 2 si è formato un piccolo coagulo e tale è rimasto dopo 30′. |
| Id. ore 18 | .. | .. | 6-7-8-9 | 3-4-5 | .. | 2 | .. | .. | .. | L'1 è rimasto liquido anche dopo 25′. |
| 6-9-907 ore 11 | Cioè 24 ore dopo l'iniezione di peptone | .. | 5-6 7-8-9 | .. | 3-4 | .. | .. | .. | .. | Dopo 12′ l'1 e il 2 sono coagulati per metà. |
| 10-9-907 ore 9 | A 6 giorni di distanza dalla prima iniezione di peptone | .. | 6-7 8-9-10 | 1-2 3-4-5 | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Id. 9 1/2-9 3/4 | Iniezione di 2 gr. di peptone. Ore 10 3/4 raccolta del sangue dalla arteria femorale | .. | 8-9-10 | 1-2-3 4-5-6-7 | .. | Sangue puro | .. | .. | .. | .. |
| Id. ore 14 1/4 | .. | Sangue puro 9-10 | 2-3-4 5-6-7-8 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Nell'1 si è formato dopo 7′ un coagulo sospeso nel liquido e tale si è mantenuto alla distanza di 20′. |
| Id. ore 17 1/2 | Si estrae il sangue della vena femorale | .. | Sangue puro 2-3-4-5 6-7-8-9 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Nell'1 si è formato dopo 10′ un piccolo coagulo e la coagulazione non è proceduta dopo 20′. |

Nella prima serie di esperienze è da deplorare che non abbia potuto controllare i risultati ottenuti col nuovo metodo, usando contemporaneamente il vecchio processo della provetta per potere istituire utili confronti. La dose di peptone iniettata era però insufficiente a determinare l'incoagulabilità del sangue. Voglio tuttavia far rilevare che anche con questa piccola dose si è avuta quella modificazione, che già notai a proposito del caso precedente: e cioè, mentre per le diluizioni minori la coagulazione si è compiuta in un tempo pressochè normale, si è avuto invece un anticipo per le minori, anche molto rilevante. Iniettata la dose di peptone sufficiente, a distanza di 6 giorni, quando col nuovo metodo esisteva ancora aumento di coagulabilità, si è avuta dopo un'ora una discordanza di risultati e cioè, mentre

il nuovo metodo dà lo stesso grado di anticipo, il sangue nella provetta coagula con circa 10′ di ritardo da quanto suole avvenire in condizioni normali. Ad un primo esame sembrerebbe adunque che non esista immunità da peptone: io credo però che il fatto debba spiegarsi diversamente. Osservando quanto avviene nelle ulteriori determinazioni ci si accorge subito che la coagulazione si accelera tanto coll'uno come coll'altro processo, fino a farsi normale col sangue puro ed ancora più accelerata col sangue diluito. Quindi la discordanza con quanto riscontrarono Gley e Le Bas sull'immunità da peptone è tutt'altro che reale: tale immunità esiste realmente. Nel caso in cui il sangue puro dopo un'ora dalla seconda iniezione mostra un ritardo del suo potere coagulante, potrebbe darsi invece che il fatto esistesse in precedenza e che la nuova iniezione lo abbia reso meno evidente, come sembra far pensare l'ulteriore diminuzione avvenuta nel III e IV esperimento della seconda serie.

Si può adunque con tutta certezza asserire che le mie ricerche confermano l'immunità da peptone, la quale però non può essere messa in evidenza col metodo, che io consiglio, per le ragioni in precedenza addotte.

Sul modo di comportarsi della coagulazione del sangue in seguito ad emorrragie vedemmo che non esiste perfetto accordo; poichè mentre da taluni si vorrebbe diminuita, altri ritengono invece che questa diminuzione si verifichi solo dopo rilevanti perdite. Grawitz ritiene che si abbia un aumento progressivo fino alle ultime quantità di sangue. Non mi sembrò adunque inutile il riprendere tale questione e lo studiarla col metodo proposto, pur non lasciando di controllarne i risultati usando contemporaneamente il vecchio sistema. Quindi nello stesso cane, a cui avevo praticato l'iniezione di siero di Fleig 6 giorni innanzi, determinai un graduale dissanguamento, saggiando di tanto in tanto il potere coagulante. Riporto nella tavol ai risultati ottenuti:

Cane del peso di kg. 10. Temperatura dell'ambiente 20°.

| Data | Condizioni di esperimento | 5′ | 7-8′ | 10′ | 12′ | 15′ | 17′ | 20′ | 25-30′ | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30-9-907 ore 9.35 | Prima di determinare le emorragie | 8 | 3-4-5-6-7 | Sangue puro | .. | 2 | .. | .. | .. | Dopo 15′ nell'1 piccoli coaguli non aumentati dopo 30′ |
| 30-9-907 ore 10 | Estrazione dall'arteria femorale di gr. 65 di sangue. Ore 10.40 esame | 8-9 | 6-7 | .. | .. | 2-3-4-5 | .. | Sangue puro | .. | Nell'1 i soliti piccoli coaguli. |
| 30-9-907 ore 11-11 ¼ | Estrazione di altri 115 grammi di sangue. Ore 11.50 esame | .. | Sangue puro 2-3-4-5-6 7-8 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | Dopo 15′ i soliti caratteri del tubicino con 1 goccia. |
| 30-9-907 ore 12 ¼ | Estrazione di gr. 105 di sangue. Alle 12 ½ si ha | .. | 2-3-4-5-6 7-8-9-10 | .. | .. | Sangue puro | .. | .. | .. | Idem. |

Mi preme far subito rilevare un fatto che si desume dall'osservazione del primo esperimento della tavola, confrontato con i risultati esposti a proposito delle iniezioni di sieri a mineralizzazione complessa. Il cane che io ho adibito per questa serie di esperienze è quello stesso, come già dissi, a cui 6 giorni innanzi avevo iniettato per via endovenosa 75 cmc. di siero di Fleig. Ebbene, a distanza di una settimana esiste ancora quell'aumento di coagulabilità del sangue, che verificai allora e forse in grado più accentuato. Mi sembra quindi, per quanto fino ad ora non abbia avuto l'opportunità di applicarlo in tali casi, che non sono destituite di fondamento

le speranze di coloro, i quali vorrebbero usare certi sieri a scopo terapeutico in quelle malattie, in cui si ha diminuzione di coagulabilità. Se questa, come è lecito pensare, esplica la sua azione nel determinare quei quadri morbosi, ne viene di conseguenza che le manifestazioni dovranno farsi o più miti, o cessare del tutto, come avvenne nei casi riportati da Weil. Non so se si debba invocare anche un'azione vasomotoria determinata, come vorrebbe Fleig, dai sieri da lui studiati; è certo che per opera di questi si produce un cospicuo acceleramento, con aumento di estensione della coagulazione del sangue, fenomeni che il mio metodo ha potuto molto bene mettere in luce.

Stando poi più particolarmente a quanto si voleva studiare con quest'ultima serie di esperienze, si può rilevare che la rapidità di coagulazione, dopo una modica emorragia, diminuisce restandone invariata la estensione. Quando invece la quantità di sangue uscito dal torrente circolatorio è più grande, $^1/_{55}$ del peso totale del corpo, la rapidità con cui esso si coagula è notevolmente accelerata, riacquistando non solo il valore assunto dopo la prima emorragia, ma sorpassando il valore riscontrato prima di ogni perdita di sangue. Quindi può dirsi che la rapidità di coagulazione decresce per modiche emorragie, ma che questa diminuzione non è progressiva, arrestandosi ad un dato momento, in cui deve invece iniziare un movimento di ascesa, in modo da riscontrarla aumentata dalla norma quando la quantità di sangue versato ha raggiunto $^1/_{55}$ del peso del corpo. Non mi arrestai però a questi risultati e volli vedere quali variazioni si avessero allorchè il dissanguamento progredisce.

Giunsi così a togliere di sangue all'animale $^1/_{38}$ del peso del corpo. Non ebbi però alcuna modificazione nel processo di coagulazione. Quindi si può ritenere che oltre un dato limite la rapidità di coagulazione non aumenta coll'aumentare delle perdite di sangue. Non condussi più oltre le mie esperienze perchè non era questo il mio primo intendimento; tuttavia mi sembra che esse spieghino abbastanza bene la discordanza delle opinioni testè rilevate: non sono però alieno dall'mmetterea che questo singolare potere, che ha il sangue di rapprendersi in massa, possa subire ulteriori modificazioni, allorchè il dissanguamento è spinto ai limiti estremi. Adunque, riassumendo i fatti principali desunti da quest'ultima serie di ricerche, si può stabilire che una modica emorragia diminuisce la coagulazione: una più forte l'aumenta, ma questo aumento non progredisce col progredire dell'oligoemia, ma presenta una sosta, che le mie ricerche non permettono di stabilire se temporanea, o duratura. Questi fatti, con molta esattezza desunti dal metodo da me impiegato, trovano una conferma parziale dai risultati ottenuti col metodo della provetta. Si nota però subito una maggiore saltuarietà di questo, una più irregolare maniera di incedere del fenomeno con esso studiato. Ora difatti la coagulazione del sangue puro si effettua dopo del sangue diluito, ora insieme con questo e le cifre ottenute non presentano un decorso così regolare da ritenerle il più possibile esatte.

Quindi in tal caso l'andamento del processo della coagulazione si potè studiare nelle sue piccole varianti non solo, ma si ebbero sempre risultati concordi e ben lungi da quella irregolarità, da quella capricciosità di risultati, che, qual più qual meno, dànno tutti gli altri processi in uso per lo studio della coagulazione del sangue.

Il metodo adunque da me preso in esame mi ha pienamente corrisposto in tutti i casi, tranne in una circostanza, in cui si sa che una soluzione di cloruro di sodio vale a far riacquistare al sangue quelle proprietà, che con altre sostanze gli erano state tolte, o diminuite. In tutti gli altri casi, normali e patologici, nelle esperienze condotte su animali, mi ha sempre dato ottimi risultati, sì da ritenere che esso valga a dare una idea quanto più possibilmente esatta sull'andamento di un feno-

meno di così notevole importanza e dal punto di vista fisiologico e da quello patologico, rappresentando un mezzo autonomo di difesa dell'organismo contro il dissanguamento, e un pericolo in certe contingenze morbose. Nè deve essere trascurato un altro pregio, che consiste nel permettere di poter studiare non solo la rapidità con cui si produce il coagulo, ma anche la estensione del processo, dando così rilievi abbastanza completi sul potere coagulante del sangue. Quindi la speranza che, ripetendo e allargando le ricerche da me iniziate, si possa giungere ad un accordo e stabilire nettamente anche le minime alterazioni che la rapidità e la estensione della coagulazione presentano nei singoli stati morbosi.

(Per mancanza di spazio si omette la Bibliografia).

---

IV.

Istituto di Clinica Medica della Regia Università di Roma
diretto dal prof. Guido Baccelli

## Sopra un caso di endocardite e due di reumatismo gonococcico trattati con le iniezioni endovenose di collargolo.

Contributo clinico del dott. ROMEO RICCI,

aiuto di chimica e microscopia clinica, aiuto medico negli ospedali di Roma.

Il collargolo, o argento colloidale, preparato per il primo dal chimico americano Carey-Lea, è uno stato allotropico dell'argento.

Esso si presenta sotto forma di piccole lamelle nero-bluastre a riflessi metallici, friabili, contenenti l'80 % circa di argento puro ed una certa quantità di albumina, destinata ad aumentare la sua stabilità. Insolubile nell'alcool e nell'etere, esso si scioglie nell'acqua fino alla proporzione di 1 : 25.

Le soluzioni sono nerastre: piuttosto che vere soluzioni si possono considerare come sospensioni in acqua di tenuissime particelle, appena percepibili col microscopio, cosa del resto comune a tutti i corpi colloidali. Gli acidi e i sali precipitano l'argento da tali soluzioni; ma l'aggiunta di albumina, di cui si è fatta parola, impedisce questa precipitazione per mezzo dei sali: fatto importante questo, come ben si comprende, per l'uso terapeutico del collargolo.

Le soluzioni di collargolo, per l'azione antisettica di cui esso è dotato, comune a tutti i sali d'argento, sono sterili; quindi è inutile sterilizzarle col calore il quale, facendo precipitare l'argento, altererebbe il preparato. Tuttavia alcuni autori ammettono che, una ebollizione non prolungata e non ripetuta non alteri il composto (Düsterbehn, Lewy, Loewe, ecc.).

Il collargolo come ho detto ha in comune con tutti i preparati d'argento una forte azione battericida, per quanto secondo alcuni autori (Brunner, Cohn, Beyer) l'azione antibatterica del collargolo sarebbe molto attenuata rispetto agli altri sali d'argento. Però Baldoni, Henri, Cernovodeanu, Gompel ed altri hanno potuto dimostrare che il collargolo alla concentrazione da $^1/_{600}$ fino a $^1/_{2000}$ impedisce in modo assoluto lo sviluppo dei bacilli in terreni liquidi di coltura.

E per tornare alla forte azione antisettica dei preparati d'argento, a parte le loro proprietà antifermentiscibili (Raulin nel 1869 dimostrava che il nitrato d'argento

impedisce lo sviluppo dell'*aspergillus niger* nella proporzione di 1 : 1,600,000 mentre il sublimato corrosivo l'arresta solo in quella di 1 . 512,000) dirò che essa è già nota da molto tempo.

Miller, Behring, Schill, Vincent, Strauss hanno studiato le proprietà antisettiche dei sali d'argento nel campo sperimentale.

In Francia Lamarre aveva già notato i buoni effetti dei preparati d'argento in molte affezioni, ma spetta sopratutto a Beyer e Credé di averne volgarizzato l'uso in terapia.

Il Credé usava principalmente il lattato, solubile solo nel rapporto di $^1/_{15}$ e il citrato d'argento o *citrolo*, solubile solo nella proporzione di 1 : 3800; ma coagulando questi sali in certo grado, l'albumina dei tessuti, essendo leggermente irritanti, e quindi non indicati per uso sottocutaneo, endovenoso e intestinale, egli rivolse la sua attenzione al collargolo, dal quale ne trasse notevoli vantaggi per cui ne fu il propugnatore instancabile: non si contano più oramai le pubblicazioni sue e di moltissimi altri autori sulla grande efficacia terapeutica di questo composto come agente antisettico.

Ma la benefica azione del collargolo nelle più svariate infezioni, oltre che nel suo potere antisettico, deve ricercarsi nelle speciali proprietà cataliche di cui è dotato (Netter, Salomon) che egli deve al suo carattere di metallo colloidale e che sono state studiate in modo completo da Schade.

Ma prima di parlare delle proprietà del collargolo e del suo uso in terapiacredo opportuno intrattenermi brevemente sulla natura e sull'azione fisiologica dei metalli colloidali in genere riportando i punti principali di un recente lavoro del Capezzuoli.

Per spiegare quello che s'intenda per metallo colloidale egli dice: se si fa passare una corrente elettrica fra due elettrodi di platino, d'oro, di palladio, d'argento, ecc. immersi in acqua distillata, si ottiene una vera soluzione acquosa del metallo impiegato.

La quantità del metallo disciolto è sempre infinitesimale (una soluzione d'oro non ne contiene mai più di $^1/_{10}$ di mmgr. per cmc., il più spesso questa quantità è ridotta a soli $^3/_{100}$ di mmgr. Del resto il titolo della soluzione ha poco o punto importanza, essendo uguale l'azione qualunque essa sia.

Più comunemente queste soluzioni si ottengono facendo precipitare il sale metallico con un alcali in presenza di un qualsiasi corpo colloide (albumina, gomma, gelatina, ecc.).

Per l'argento colloidale o collargolo, si ricorre comunemente al metodo del Cothereau, nel quale, come reagenti principali si usano il solfato di ferro e il citrato d'argento, metodo molto laborioso che credo inutile riportare per esteso.

Il Robin paragona queste soluzioni metalliche allo stato della materia contenuta nei tubi di Croocket. Nelle une e negli altri il metallo è ugualmente diviso all'infinito, i suoi atomi sono liberi, autonomi nella loro funzione e suscettibili di sviluppare una enorme quantità di energia.

Tale confronto, dice il Capezzuoli, è tanto più esatto inquantochè la qualità del metallo impiegato sembra che non abbia alcuna influenza: non sono l'oro o il platino o l'argento che agiscono, ma è una materia allo stato colloidale (Robin).

Fra i caratteri dei metalli colloidali, il più importante è che *essi esercitano la medesima azione dei fermenti solubili della chimica fisiologica.* Infatti, tracce quasi infinitesimali d'oro, d'argento, di platino, ecc., sono sufficienti a decomporre l'acqua ossigenata (reazione classica dei fermenti), a colorire il guaiaco, a trasformare l'idrochinone in chinone, ecc.

Inoltre alcune gocce di queste soluzioni attivano la trasformazione dell'alcool in acido acetico, decompongono il formiato di calcio, ecc., tutti fenomeni che appartengono alla classe dei fermenti detti *catalitici*.

Non basta; le suddette reazioni sono anche inibite o accelerate dagli stessi agenti che sono capaci di accelerare o inibire l'azione delle *ossidasi animali* o *vegetali*.

Per conseguenza, dice il Capezzuoli, noi possiamo ottenere, con dei processi fisici o chimici, dei corpi capaci di provocare delle ossidazioni, e di più si è acquistata una nuova e preziosa cognizione cioè che la presenza di un metallo in quantità piccolissima, sotto uno stato fisico speciale è necessaria per certi atti fermentativi, e forse per tutti: così apparisce più chiara l' importanza appena intravista che hanno nel nostro organismo delle tracce di corpi semplici, combinati alla materia organica dei nostri tessuti.

Sull'azione fisiologica dei metalli colloidali nell'uomo sano non intendo soffermarmi, rimandando il lettore al citato lavoro del Capezzuoli: riassumo solo le cose principali.

L'azione sul sangue secondo gli studi di Declair darebbe una leucolisi costante più o meno durevole, a carico specialmente dei neutrofili; una lieve diminuzione di emazie. L'azione sarebbe identica per le varie specie dei metalli impiegati. (Robin e Weiss, hanno osservato, nel ritorno al normale un lieve grado di eosinofilia).

Altri invece (Achard e Weil, Bamberger, Brunner, Ceresole, French, Rocaz, Werler) hanno notato costantemente, in seguito a iniezioni endovenose di collargolo, o a iniezioni intrarachidiane e anche nelle iniezioni ipodermiche e intramuscolari, *un notevole aumento di leucociti*, in particolare dei polinucleari: più intenso nelle iniezioni endovenose.

Le modificazioni più importanti prodotte nell'organismo dai corpi colloidali, si riscontrano sopratutto nelle urine. Robin ha trovato:

1° aumento dell'urea che può elevarsi fino al 30 ‰;
2° aumento del coefficiente di utilizzazione azotata;
3° aumento di acido urico;
4° vero discarico di indacano;
5° elevazione del quoziente respiratorio;
6° elevazione transitoria della tensione sanguigna.

Astolfoni, usando la silice colloidale ha trovato: aumento della quantità di urina, e del peso specifico; scarso l'indacano; aumento assoluto del solfo totale, diminuzione di quello accoppiato; aumento di $P_2 O_5$ totale con diminuzione dei fosfati terrosi, *aumento notevole dei cloruri*, dell'urea, dell'azoto e dell'acido urico.

Bourquelot e Bertrand, in Francia: Chodat e Bach in Svizzera hanno inoltre osservato che la combustione delle sostanze ingerite viene favorita dalle ossidasi artificiali.

Per quello che riguarda l'azione di questi corpi colloidali sulle tossine batteriche, lavori importanti sono stati fatti specialmente da Süber in Russia e da Lamièrre e Chenotier in Francia.

Essi hanno osservato che le ossidasi attenuano ed anche distruggono certe tossine batteriche e in special modo quelle del tetano e della difterite, così esse avrebbero una importanza non piccola nella immunizzazione.

Le proprietà catalitiche del collargolo, ammesse già da Netter e Salomon, sono state studiate in modo completo da Schade: esse conferiscono al collargolo il potere appunto di provocare, di accelerare i processi di ossidazione nell'organismo e inoltre di trasformare i prodotti batterici in sostanze non tossiche, come risulta specialmente dalle ricerche di Hamburger. Questi, dopo aver preparata una coltura di

stafilococchi su sangue di conigli, e raccolto il siero tossico che otteneva per filtramento attraverso candela di Chamberlaind, divideva questo in due parti uguali, e a ciascuna parte aggiungeva una stessa quantità di sangue.

E' noto che, la materia colorante del sangue è messa in libertà proporzionatamente alla quantità di tossina stafilococcica emolitica contenuta nel siero, per cui essa ci dà la misura del potere emolitico della tossina batterica stessa. Se frattanto si aggiunge, come faceva Hamburger, ad una delle due parti del liquido in parola una soluzione di collargolo, e quindi si fa passare in tutte e due una corrente di ossigeno si vede, dopo decantazione dei globuli rossi non decomposti, che il liquido contenente collargolo, appare molto meno colorato dell'altro dall'emoglobina disciolta perchè appunto il collargolo, attivando l'ossidazione della tossina emolitica, ha impedito la distruzione di una gran parte delle emazie contenute.

A parte quindi l'azione antisettica, che il collargolo possiede come preparato d'argento, il suo grande potere curativo risiederebbe principalmente in un'azione spiccatamente antitossica.

Ora, se fosse lecito assurgere dalle esperienze *in vitro* a deduzioni più complesse per quello che può avvenire nell'organismo umano, non c'è chi non veda quanto importante sarebbe questo fatto per farci ammettere che, nel collargolo, e nei metalli colloidali in genere, si verrebbero a possedere dei medicamenti di proprietà meravigliose.

Tutto un nuovo orizzonte si schiuderebbe nella terapia delle malattie infettive.

Ma vanno poi proprio così le cose, quando fra tossine e farmaco c'è di mezzo l'organismo umano?

Se dobbiamo prestar fede a tutta la vasta letteratura che riguarda le applicazioni terapeutiche del collargolo con esito favorevole, nelle più svariate infezioni, sia localizzate che generali, certo non si dovrebbe esitare un solo momento ad ammetterlo. Tuttavia nel coro di lodi che si eleva da ogni parte, agli effetti meravigliosi ottenuti da questa sostanza, non manca qualche contraddittore, e per il mio piccolo contributo di casi studiati, non mi sento autorizzato ad emettere un giudizio personale. Mi limiterò pertanto all'esposizione obbiettiva dei risultati ottenuti dai molti osservatori: aggiungendo in ultimo quelli ottenuti nei casi da me trattati col collargolo: altri dirà con maggior competenza quanto, in tutta questa collezione di documenti possa reggere alla critica e sopravvivergli.

*Uso del collargolo in terapia.* — Ho già detto che il collargolo è stato introdotto in terapia dal Credé il quale ne segnalò primieramente l'efficacia per la linfoangioite, i flemmoni, la setticoemia, i processi settici secondari e da allora si può dire che il collargolo è stato provato con efficacia in tutte le malattie infettive locali e generalizzate.

E specialmente le affezioni per le quali numerosi osservatori hanno confermato i buonissimi effetti del collargolo sono: l'eresipela, l'appendicite, l'infezione puerperale, la *flegmasia alba dolens*, tutte le forme dipendenti più o meno da agenti piogeni, stafilococchi e streptococchi (Credé, Schlossmann), gli pseudo-reumatismi infettivi (Credé, von Niessen), la tubercolosi con febbre etica (Credé, Schirmer), la meningite cerebro-spinale epidemica (Devoe, Kelly), il carbonchio (Fischer, Schrage), la polmonite, il tifo, le pleuriti essudative (Dabout, Rocaz, Rittershaus, Desanti, Netter, Bjorkmann, Schirmer, Arnold, Weber, ecc.). Ma troppo andrei per le lunghe se volessi riportare tutta la letteratura raccolta in proposito: mi limiterò tuttavia a riportare quella parte che mi sembra abbia un maggior interesse e una più stretta affinità con i casi da me trattati, e quindi specialmente quella che riguarda i be-

nefici effetti di questa cura nel reumatismo articolare in genere, in quello blenorragico in specie, e nelle endocarditi dell'una e dell'altra natura.

*Reumatismo articolare.* — Alle prime comunicazioni isolate di Rittershaus, Muller e specialmente di Schmidt, sull'azione terapeutica del collargolo nel reumatismo articolare, si è aggiunto un lavoro più esteso di Riebold sull'impiego del collargolo nella poliartrite.

Riebold ha avuto occasione di trattare, nell'ospedale di Dresde-Johannstadt, 36 casi di poliartrite con le iniezioni endovenose di collargolo. Egli era stato spinto a ricorrere a questo medicamento dai risultati favorevoli che gli aveva dati nel trattamento di due casi di reumatismo ribelle che erano stati trattati senza successo per varie settimane col salicilato, l'iperemia venosa alla Bier, ecc. In questi due casi, il collargolo aveva trasformato da un giorno all'altro il carattere della infezione. Ora, sui 36 casi citati, 11 guarirono completamente e 4 ebbero notevoli migliorie.

In 15 casi si ebbe un miglioramento leggero di qualche sintomo: tuttavia, secondo l'A., questi casi non debbono considerarsi come insuccessi della cura, perchè per varie ragioni, e specialmente perchè questi casi essendo i primi nei quali si ricorreva alla cura di collargolo, non si era fatta che una sola iniezione, e spesso minima, di medicamento.

In 5 casi, infine, non si ottenne, all'infuori di una diminuzione quasi costante ma passeggera dei dolori, alcun miglioramento apprezzabile.

L'azione del collargolo sulle tumefazioni articolari, secondo l'A., è stata soventi veramente sorprendente. Oltre alla diminuzione del dolore, che era notevolissimo e faceva raramente difetto, si constatava spesso e rapidamente, in seguito alle iniezioni endovenose di collargolo, un ritorno dell'appetito e un miglioramento dell'insonnia. Quanto alla temperatura, una sola iniezione l'abbassava per un tempo più o meno lungo, e delle iniezioni ripetute provocavano spesso un abbassamento durevole.

In un caso di poliartrite reumatica con temperature elevate, una sola iniezione fece cadere definitivamente la temperatura al normale.

La dose di collargolo iniettata ciascuna volta variava da 4 a 10 cmc. di una soluzione al 2 %: il numero delle iniezioni praticate da 1 a 6.

*Reumatismo gonococcico.* — Il collargolo sembra possedere un'azione specifica sul reumatismo gonococcico. Credé ed altri hanno ottenuto dei successi rapidi e durevoli in forme gravi di queste affezioni che erano state lungamente trattate senza successo con antipiretici, l'iperemia passiva alla Bier, l'immobilizzazione dell'articolazione, ecc. (Georgi).

Riebold, che ha trattato un gran numero di casi di questo genere con le iniezioni endovenose di collargolo, riassume la sua opinione così: « Nel trattamento del reumatismo blenorragico, il collargolo rappresenta un medicamento straordinariamente attivo, quasi specifico, che resta raramente senza effetto e che, anche nei casi più ribelli, manifesta ancora questo effetto in un modo rapido ».

Kornfeld, nel suo libro: *Blenorragia e matrimonio*, cita tre casi personali d'infezione blenorragica con reumatismo articolare e endocardite, nei quali, malgrado l'insieme inquietante dei sintomi, egli ottenne la guarigione completa con l'uso di clisteri di collargolo.

Hermann riferisce per esteso l'osservazione di un caso d'infezione gonococcica che ha potuto seguire a lungo nella Clinica pediatrica dell'Università di Heidelberg, e che si accompagnava con manifestazioni articolari e un eritema nodoso. Questo caso durava da più di un mese senza presentare la minima tendenza alla guari-

gione spontanea: ora, una sola iniezione endovenosa di collargolo bastò a provocare la caduta completa della febbre e la scomparsa di tutti i sintomi.

Frauental ha ottenuto buoni effetti con l'applicazione di pomata Credé nelle articolazioni malate.

Infine si sono osservate delle guarigioni di flebiti ostinate recidivanti, di origine blenorragica, sia in seguito a frizioni di pomata Credé, sia dopo l'uso di clisteri di collargolo.

*Endocarditi.* — Wenckebach, nella Clinica universitaria di Groningue, ha veduto una serie di casi di endocardite ulcerosa settica, svolgersi in modo benigno sotto l'uso del collargolo, il quale agisce in modo manifesto, sia sullo stato generale che sulla curva termica, dando alla malattia un' impronta caratteristica di benignità.

Klotz ha veduto ugualmente guarire, in seguito ad iniezioni endovenose di collargolo, un caso grave di endocardite settica sopravvenuta in seguito ad un'angina.

Sanger ha pubblicato un caso consimile.

Cohen ha osservato, in molti casi, la stessa azione favorevole del collargolo sostituendo alle iniezioni endovenose i clisteri. Altre osservazioni simili hanno fatto Netter, Müller, Degendre, Edsall, ecc.

Hocheisen ha constatato il fatto seguente, il quale potrebbe avere un grande valore per l'interpretazione del meccanismo d'azione di questa sostanza nei casi surriferiti: all'autopsia di una donna morta di infezione puerperale, sulle vegetazioni endocarditiche, formate da ammassi di colonie streptococciche, si vedevano numerose particelle di collargolo, riconoscibili al microscopio, che ricoprivano le suddette vegetazioni.

Ed ora per chiudere queste citazioni letterarie dirò che, Netter e Salomon, non annettono molta importanza ai pochi insuccessi finora segnati al passivo di tale terapia (Baginsky, Strohmayer, Osterloh, ecc.), insuccessi che secondo i detti autori, tengono solo ad una cura iniziata troppo tardi, o non sufficientemente continuata o mal condotta.

Essi, in base a personali osservazioni, non esitano a raccomandare l'uso del collargolo nella maggior parte delle malattie infettive pure od associate, quali la pioemia, la setticoemia, la infezione puerperale, le endocarditi, le meningiti cerebro-spinali, le gravi scarlattine, le difteriti associate, la febbre tifoidea, certe tubercolosi a forma pneumonica, la polmonite e broncopolmonite, il reumatismo, l'influenza e l'appendicite.

***

Dopo questa rapida rivista sulla natura del collargolo, della sua azione sul metabolismo organico e sulle applicazioni terapeutiche più importanti di questo medicamento, passo senz'altro a riferire sui tre casi da me trattati.

In questi tre casi i risultati da me ottenuti furono oltremodo soddisfacenti.

Il collargolo fu usato prevalentemente per iniezioni endovenose: qualche volta ricorsi anche alla pomata di Credé che associai alla cura endovenosa.

La soluzione adoperata per le suddette iniezioni fu sempre all'1 %: ne iniettai da 2 a 4 cmc. alla volta; il numero delle iniezioni fu sempre esiguo.

Il primo caso da me trattato con le iniezioni endovenose di collargolo fu quello che segue, di una donna ricoverata all'ospedale al Policlinico Umberto I, nel padiglione VIII, diretto dal prof. E. Rossoni, nel quale prestavo servizio in qualità di aiuto, in quel periodo (1905). Questa donna, che al momento dell'ingresso non presentava altro che i segni di una uretro-cistite blenorragica con lievi dolori arti-

colari localizzati alle ginocchia, nel decorso della malattia presentò ad un tratto il quadro di una grave endocardite, la quale, come ben si potrà rilevare dalla storia, da nessun altro momento eziologico potrebbe farsi dipendere all'infuori dell'infezione blenorragica in atto.

Trattata con i metodi di cura comuni (preparati salicilici, digitale, ecc.), e non ritraendosene alcun vantaggio, anzi aggravandosi sempre più le condizioni dell'inferma, volli tentare la cura del collargolo per iniezioni endovenose, che intrapresi dopo circa 13 giorni dall'attacco endocardico col consenso del primario prof. Rossoni. Gli effetti non potevano essere più lusinghieri. Bastarono quattro iniezioni di quattro cmc. della soluzione all'1 %, e due di 3 cmc., per far cambiare completamente fisonomia alla infezione, che da questo momento decorse col quadro di una endocardite benigna.

Ne riporto la storia.

G..... T....., di anni 23, domestica, maritata. Entra all'ospedale il 26 ottobre 1905.

*Anamnesi.* — Nulla di precisabile nell'anamnesi famigliare, non sembra però ci siano fatti degni di nota.

A 16 anni ha sofferto di grave anemia, durata circa due anni; ne guarì con le opportune cure. In seguito è stata sempre bene.

Quindici mesi or sono si sgravò di un feto a termine; il parto fu normale e così anche il puerperio. Due mesi dopo il parto, allevava il bambino, quando si ammalò per mastite acuta della mammella destra; la guarigione, in seguito ad intervento chirurgico per ascesso formatosi, avvenne dopo circa un mese e mezzo. Dopo ebbe un periodo di benessere durato fino ad otto mesi or sono, epoca in cui ammalò di nuovo con febbre, sembra a tipo continuo con lievi remissioni al mattino senza altri sintomi da lei rilevabili (non cefalea, non tosse, non dolori). Fu ricoverata al Policlinico (VI Padiglione) per circa 40 giorni. Non fu praticato il bagno freddo, nè fu fatta alcuna cura speciale. Ne uscì guarita.

La febbre però, dopo circa un mese, ricomparve per qualche giorno, per tornare in seguito, ad intervalli più o meno lunghi, fino al presente: questi periodi febbrili, che spesso durarono per qualche settimana, non furono mai accompagnati, a quanto riferisce l'inferma, da fatti apprezzabili a carico di nessun organo. Solo l'inferma dice che, dall'epoca in cui ammalò la prima volta, otto mesi or sono, avverte senso di peso alla regione soprapubica, bruciore nella minzione e tenesmo, e le urine emesse sono torbide. Non sa di esser mai stata contagiata da gonococco; nega la lues. Ora da cinque giorni è stata di nuovo presa da febbre; si lamenta di forti dolori alle articolazioni dei ginocchi; da tre giorni si è accorta che l'urina contiene sangue, cosa che non aveva mai notato in passato.

*Esame obbiettivo.* — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari e pannicolo adiposo discretamente sviluppati, colorito della cute e delle mucose visibili pallido: non si nota cianosi, nè edemi. La temperatura al momento della visita (ore 9) è di 37°.2.

Nulla di notevole a carico della testa e del collo.

Torace di forma leggermente cilindrica e bene sviluppato. Nulla si nota a carico dei polmoni.

Cuore, regione precordiale non prominente: urto della punta poco visibile, non si notano pulsazioni intercostali e epigastrica, leggera pulsazione visibile delle regioni carotidee. Alla palpazione l'itto cardiaco poco energico, non molto diffuso, ritmico si percepisce nel quinto spazio intercostale sull'emiclaveare: non si avvertono fremiti. La percussione fa riscontrare la punta dove si è palpata, il margine superiore dell'ottusità relativa e il margine destro nei limiti normali. All'ascoltazione si percepiscono su tutti i focalai i toni netti e ben distinti. Il polso alla radiale, di frequenza normale (76), ritmico, regolare, di media pressione.

Nulla a carico dell'addome: il fegato e la milza nei limiti normali.

L'esame ginecologico non fa rilevare nulla di anormale all'infuori di un leggero ingrossamento dell'utero, il quale è in posizione antiflessa: non si nota alcuna se-

crezione patologica dalla vagina. L'orificio uretrale mostra una leggera intumescenza della mucosa: non si riesce con la pressione lungo l'uretra a traverso la vagina a dar luogo a fuoriuscita di alcuna secrezione.

L'esame delle urine, al momento della prima visita, dava il seguente risultato: quantità (di 3 ore circa) 200 cmc., peso specifico 1017; reazione leggermente acida, colore giallo rossastro, aspetto torbido. Albumina 1 %, sostanza colorante del sangue abbondante; reazione del pus intensa.

Esame microscopico del sedimento: abbondanti leucociti polinucleati, abbondanti emazie, discreto numero di cellule delle vie genito-urinarie inferiori, assenza di elementi renali. La ricerca dei gonococchi riesce positiva; questi non sono molto abbondanti, ma se ne vedono parecchi endocellulari.

Fatta diagnosi di uretro-cistite blenorragica, l'inferma viene sottoposta ad una cura opportuna (lavande vescicali di permanganato, urotropina, dieta lattea).

La febbre, che nella sera dell'ingresso all'ospedale salì a 38°.2, andò mano mano digradando tanto che al quarto giorno di degenza, l'inferma era apiretica. Intanto le urine si erano fatte più chiare, meno colorate dal sangue, la quantità media non abbondante (da 900 a 1300); il peso specifico normale (in media 1015 a 1018); l'esame del sedimento faceva notare una notevole diminuzione nelle emazie e di leucociti, il gonococco non fu più trovato.

Si mitigarono contemporaneamente i sintomi subbiettivi a carico della vescica e le artralgie.

Trascorse così un periodo di 15 giorni in completa apiressia e in diserete condizioni, quando l'inferma fu colta da febbre. Nel diario trovo annotato:

11 novembre, ore 9. — L'inferma, dopo la visita di ieri sera, mentre era nelle solite condizioni di benessere è stata presa da febbre, preceduta da brivido intenso: accusa forte dolore nella minzione, non bisogno frequente di mingere. Temperatura massima del 10: 39.9; temperatura dell'11, ore 6, 38.6; ore 16, 39.9.

Esame obbiettivo. Nulla a carico dei polmoni; cuore leggermente ingrandito: punta al 5° sull'emiclaveare deborda a destra di circa ½ cm. margine superiore dell'ottusità relativa alla 3ª costola sulla parasternale sinistra. Itto valido, poco diffuso, non si palpano fremiti. All'ascoltazione: primo tono leggermente parafonico su tutti i focolai: rinforzo del secondo polmonare. Nulla a carico dell'addome e degli organi ipocondriaci.

L'inferma si sente molto abbattuta. Terapia: piramidone 0.50. Lavande vescicali.

12 novembre. — Temperatura 37.2-39.5 medesime condizioni, terapia: idem.

13 novembre. — Temperatura 37-1 (ore 6), 39.1 (ore 18). La febbre è tornata preceduta da brivido intenso: l'inferma soffre d'insonnia, inappetenza. Ha cardiopalmo e frequenza di respiro. Cuore: condizioni invariate. Esame urine estratte col catetere, 1000-1018, acide, gialle, torbide. Albumina 1 %, sangue scarso, pus scarso, sedimento: cellule vescicali e leucociti poco abbondanti: emazie scarse.

Terapia: piramidone 0.50, lavande vescicali.

14 novembre. — Temperatura 36.4-40.1 (ore 14) febbre preceduta da brivido. L'inferma si sente molto abbattuta, stato del sensorio depresso.

Esame del cuore: deborda a destra di circa un centimetro. 1° tono accompagnato e seguito da rumore di soffio breve e rude, più intenso sulla polmonare ove il 2° tono è molto accentuato.

Polso frequente (120) ritmico, regolare non molto teso. Terapia: piramidone canforato 0.50, digitale infuso grm. 1.50-150.

15 novembre. — Temperatura 38.8-39.9. Medesime condizioni di ieri. Terapia invariata.

16 novembre. — Temperatura 38.4-39.6, polso 108, respiro 30, terapia: piramidone (sospesa la digitale).

17 novembre. — Temperatura 38.8-40 (ore 14, preceduta da brivido intenso). L'inferma si sente molto abbattuta, oppressa di respiro, ha tosse: notasi intenso pallore della cute, leggiera cianosi delle labbra e dei padiglioni delle orecchie, respiro frequente (30) superficiale. L'esame del torace fa notare dei rantoli umidi a medie e piccole bolle alle basi polmonari.

Cuore: itto, energico e diffuso al 5° spazio, alquanto all'esterno della mammillare: alla punta si palpa un lieve fremito sistolico, colla percussione si nota ottu-

sità a destra dello sterno per un buon centimetro, l'ascoltazione fa avvertire il soffio sistolico molto intenso specialmente sulla polmonare con carattere aspro: il 2° tono polmonare molto accentuato e spesso sdoppiato.

Polso frequente (120) ritmico, regolare di notevole pressione.

Addome leggermente meteorico. Fegato normale. Milza leggermente ingrandita si palpa nelle profonde ispirazioni. Terapia: aspirina grm. 4, digitale grm. $^1/_{100}$.

18 novembre. — Temperatura 36°-38.9, persistono le condizioni gravi riscontrate, da questa notte la diarrea, questa mattina ha vomitato. Asp. grm. 4, caff. 0.50.

19 novembre. — Temperatura 38.3-39.8. Condizioni invariate, persiste il vomito. Asp. grm. 4. Caff. 0.50. acqua cloroformizzata.

Per brevità dirò che in queste condizioni si andò avanti per vari giorni.

L'inferma era molto abbattuta, il sensorio depresso, aveva tosse, dispnea, spesso vomito e diarrea. Condizioni del cuore invariate, persistevano i fatti catarrali delle basi polmonari. La temperatura si mantenne a tipo intermittente irregolare con massimi di 39-39.4. Si persistette nella cura salicilica e cardiotonica.

Il giorno 23 la febbre raggiunse i 40.2, le condizioni generali si aggravarono, sopraggiunse delirio calmo. In queste condizioni, data l'inefficacia della cura salicilica si ricorse al collargolo: la prima iniezione endovenosa di 4 cmc. della soluzione all'1 % fu praticata il mattino del giorno 24.

Nessun fatto spiacevole si verificò in seguito all'iniezione: le condizioni della inferma si mantennero stazionarie. Il giorno 25 si lasciò l'inferma senza alcuna terapia per tornare a fare la 2ª iniezione di collargolo il giorno seguente. Dal diario noto:

24 novembre. — Temperatura ore 6, 38°. Alle ore 10 si pratica la prima iniezione di 4 cmc. di collargolo all'1 %. Temperatura massima ore 22: 38°.5. Condizioni invariate.

25 novembre. — Temperatura 37°.3, 38°.7. Condizioni poco migliorate.

26 novembre. — Temperatura 36°-38°.1. L'inferma dice di sentirsi meglio: il sensorio è più libero, diminuita la dispnea e la tosse; l'inferma non ha più vomitato. Si pratica la seconda iniezione di collargolo; la dose è la medesima.

27 novembre. — Temperatura 36°.6-37°.9. L'inferma questa notte ha riposato alquanto. Dice di sentirsi meglio. La tosse è cessata; il respiro è più calmo. Le condizioni generali sono notevolmente migliorate. L'esame del cuore non fa rilevare nulla di nuovo. Terza iniezione di collargolo (4 centigrammi).

28 novembre. — Temperatura 36°.2-37°. Prosegue il miglioramento. Si pratica un'altra iniezione di 4 centigrammi di collargolo.

29 novembre. — Temperatura 36°-37°.5. Condizioni generali buone. Cessata la tosse e i fatti catarrali a carico dei polmoni. L'inferma durante la notte riposa per varie ore. L'esame del cuore dà: punta al 5° sulla mammillare, itto non molto energico nè molto diffuso, non si palpano fremiti. Rumore sistolico intenso ma di carattere più dolce. Persiste rinforzo notevole del 2° polmonare. Polso meno frequente (90), ritmico, regolare, di pressione media.

30 novembre. — Apiressia. Condizioni generali buone.

1 dicembre. Apiressia. Prosegue il miglioramento Si pratica la quinta iniezione di collargolo (3 centigrammi).

2 dicembre. — Apiressia. Stesse condizioni.

3 dicembre. — Stesse condizioni. Si pratica la sesta iniezione di collargolo (3 centigrammi).

Da questo momento la malattia decorre con il quadro di una forma mite. La inferma si sente molto sollevata. Non ha tosse, non affanno, non cardiopalmo; riposa durante la notte, si nutrisce discretamente. La temperatura si mantiene costantemente normale. Sospesa la cura collargolata, si prescrive qualche goccia di tintura di strofanto; in seguito si prescrive una cura di stricnina per bocca e iniezioni di arseniato di soda.

L'inferma lascia l'ospedale il 28 gennaio 1906. L'esame del cuore, al momento d'essere licenziata, faceva notare i segni di una stabilitasi insufficienza mitralica. La cistite era guarita.

Ebbi occasione di rivedere l'inferma nel marzo del corrente anno che era tornata al Policlinico perchè aveva di nuovo sofferenze a carico della vescica.

Dal collega dott. Basile mi venne riferito il seguente esame obbiettivo a carico del cuore: punta alla 5ª costola sull'emiclaveare; ottusità nei limiti normali, 1° tono alla punta accompagnato da rumore di soffio non molto intenso, sdoppiamento e rinforzo del 2° polmonare. Azione cardiaca ritmica.

Il secondo caso trattato col collargolo è il seguente:

C... L..., di anni 19 di Roma, donna di casa, maritata. Il padre è vivente e in buona salute, la madre è morta di polmonite a 40 anni. Nulla di notevole nei collaterali. L'inferma è stata sempre bene. Mestruata a 16 anni, le mestruazioni si mantennero sempre regolari. Contagiata di blenorragia 7 mesi or sono, sembra abbia avuta endometrite e annessite bilaterale: il sanitario che l'ebbe in cura riscontrò il gonococco nel secreto uretrale e vaginale. Stette in letto per 4 mesi. Un mese fa ha abortito un feto di 2 mesi circa. Pare che in seguito all'aborto sia ricomparsa secrezione vaginale: l'inferma avvertiva stimolo frequente ad urinare e la minzione si accompagnava a bruciore e tenesmo.

Da circa 15 giorni, senza essersi esposta a nessuna causa reumatizzante, cominciò ad avvertire dolore all'articolazione radio-carpica sinistra: l'articolazione si gonfiò e comparvero tutti i segni di una flogosi acuta, con febbre che, al dire dell'inferma, non era molto alta e veniva tutti i giorni nelle ore pomeridiane.

Cinque o sei giorni dopo il primo attacco articolare, comparvero gli stessi fatti a carico dell'articolazione del ginocchio destro e del collo del piede dello stesso lato. La febbre si mantenne sempre mite e con lo stesso tipo intermittente. Aveva inoltre cefalea intensa e dolore all'epigastrio.

In queste condizioni viene ricoverata all' Ospedale Policlinico (VIII padiglione) il giorno 12 novembre 1905.

*Esame obbiettivo.* — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari bene sviluppate, pannicolo adiposo abbondante, colorito della cute e delle mucose visibili roseo. Al momento dell'esame, ore 16, ha febbre (38°.2).

L'esame degli organi toracici è negativo. Nulla a carico dell'addome. Fegato e milza normali per grandezza e posizione.

La regione del polso sinistro si mostra aumentata di volume, la cute arrossata, edematosa, calda. Non si riesce a percepire senso di fluttuazione a carico dell'articolazione. La palpazione e i movimenti attivi e passivi esacerbano in modo intenso i dolori che l'inferma avverte spontaneamente.

Il ginocchio destro è anche esso aumentato notevolmente di volume, la cute arrossata, tumida, calda. Si hanno i segni di un discreto versamento endoarticolare (notevole aumento delle estroflessioni sinoviali, ballottamento della rotula). Dolore alla palpazione dei punti articolari accessibili. Movimenti articolari limitatissimi: qualunque manovra desta vivo dolore nell'inferma.

Il collo del piede destro non presenta nulla di notevole all'infuori del dolore che si provoca imprimendo movimenti all'articolazione tibio-tarsica.

All'esame ginecologico si nota: leggera tumefazione della mucosa vaginale con secrezione purulenta.

Dall'uretra non gemé pus. L'utero aumentato notevolmente di volume in posizione antiflessa: gli annessi non si palpano distintamente, ma sembra non vi sia a loro carico nulla di anormale.

L'esame del secreto vaginale mostra la presenza di abbondanti gonococchi, endo ed extracellulari.

Condizioni generali: buone.

Esame delle urine (estratte col catetere): nulla di patologico.

Posta la diagnosi di infezione blenorragica con reumatismo blenorragico, s'inizia una cura di lavande vaginali e preparati salicilici (salicilato di soda grammi 6-8 al giorno).

Nei primi quindici giorni di malattia le condizioni dell'inferma si mantennero quasi invariate: la febbre a tipo intermittente con temperature che oscillavano fra minimi di 36°-36°.5 e massimi di 37°.8 e 38°. I dolori continuarono intensi, nonostante la cura salicilica generosa.

In diciottesima giornata, non notandosi ancora nessun miglioramento e i dolori mantenendosi in modo costante ed intenso, tanto da non dar riposo all'inferma, la quale era andata mano mano scadendo nelle forze e aggravandosi nelle condizioni

generali (inappetenza, insonnia, anemia notevole), incoraggiati dai risultati che proprio in quei giorni si andavano ottenendo nell'altra inferma (osservazione riportata sopra), si volle tentare anche in questa una cura di collargolo per iniezioni endovenose. Senza riportare, per ragioni di brevità, la diaria per esteso, dirò che anche in questo caso l'effetto del collargolo fu veramente sorprendente. Fatta la prima iniezione endovenosa il giorno 30 novembre, già nelle prime ventiquattro ore si ottenne un notevole miglioramento nei dolori: la temperatura cadde al normale, rimanendo così per tutto l'ulteriore decorso della malattia: poco rilevabili in primo tempo i segni di miglioramento nelle flogosi articolari.

Lasciata l'inferma un giorno senza iniezione, ma ricorrendo all'applicazione di pomata Credé sulle articolazioni malate, si fa la seconda iniezione di collargolo il giorno 2 novembre e la terza il giorno 4 novembre, seguitando con l'applicazione locale di pomata al collargolo nei periodi fra le iniezioni. Dopo la terza iniezione comincia a notarsi un ulteriore miglioramento nei dolori: scomparso il dolore spontaneo, persiste, ma molto attenuato, quello provocato con la palpazione e con i movimenti del polso e del ginocchio. Nulla più si riscontra nell'articolazione del piede destro.

Si fecero ancora altre tre iniezioni di collargolo a giorni alterni e si persistette un po' più a lungo con le applicazioni locali di pomata. Il miglioramento si fece sempre più sensibile, diminuì mano mano il versamento nel ginocchio destro, fino a scomparire in ventesima giornata di cura. L'inferma uscì completamente guarita il 25 gennaio 1906. Solo notavasi una lieve diminuzione nei movimenti del polso: il ginocchio era tornato perfettamente normale. (La soluzione di collargolo adoperata fu della proporzione $^1/_{100}$; ogni volta se ne iniettarono 4 cm.$^3$).

Il terzo caso ed ultimo che intendo riportare è il seguente:

G... A..., di anni 37, di Arsoli, contadina, maritata. Giorno dell'ingresso: 24 gennaio 1906.

Il padre morto in giovane età, sembra, per tubercolosi; la madre vivente e in buona salute. Una sorella morta a due anni di meningite, un fratello vivente e sano. L'inferma da ragazza è stata sempre bene: mestruata a 12 anni, andò a marito a 20. Ha avuto tre figli, tutti viventi e in perfetto stato di salute.

Dell'età di 22 anni ebbe malaria per vari anni (tornando sempre a lavorare nella campagna romana).

Tre anni or sono s'ammalò di polmonite, per cui stette all'ospedale per quaranta giorni, Due anni or sono contrasse di nuovo malaria: ebbe qualche accesso febbrile, probabilmente malarico, anche l'anno scorso.

Circa la presente infermità racconta che, da 10 giorni, senza che l'inferma possa precisarne una causa apparente, ha cominciato ad avvertire un forte dolore all'articolazione del gomito destro che è andato sempre facendosi più intenso tanto da impedirle qualsiasi più piccolo movimento: non sa dire se avesse anche febbre. Il gonfiore che nei primi giorni era molto limitato, ora da tre giorni è notevolmente e rapidamente aumentato. Richiestole se abbia mai notato secrezione dai genitali, bruciore nella minzione, urine torbide ecc. l'inferma non sa dare spiegazioni insistendo nel dire di non aver mai notato nulla di ciò.

*Esame obbiettivo.* Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari assottigliate e flaccide, pannicolo adiposo scarsissimo. Cute di colorito cereo, mucose visibili pallidissime. Nulla a carico della testa e del collo. All'esame degli organi toracici nulla si rileva di patologico.

Addome aumentato di volume per un forte tumore splenico. La milza arriva col suo margine inferiore fino alla linea ombelicale trasversa, e anteriormente sorpassa la linea emiclaveare di un centimetro. Il diametro massimo è di cm. 19. La superficie liscia, di consistenza dura, il margine alquanto arrotondato; si palpa distintamente l'incisura lungo il margine anteriore. Trattasi evidentemente di una tumefazione dovuta all'infezione cronica malarica di cui l'inferma ha sofferto. Nulla si rileva a carico del fegato all'infuori di un lieve aumento in alto della zona di ottusità relativa.

La regione del gomito destro si mostra notevolmente aumentata di volume, la pelle arrossata calda, edematosa. L'avambraccio in lieve flessione sul braccio: la palpazione in corrispondenza dell'articolazione, e i movimenti attivi e passivi

(molto limitati) destano vivo dolore nell'inferma. Si riscontra versamento endoarticolare. Nulla si nota a carico di tutte le altre articolazioni.

L'esame degli organi genitali fa notare l'esistenza di una blenorragia in atto probabilmente di data recentissima. Si ha notevole tumefazione e arrossamento a carico della mucosa che ricopre il lato interno delle piccole labbra e della mucosa vaginale. L'orificio uretrale molto ristretto dall'edema della mucosa circostante. Tutto è ricoperto da abbondante secreto purulento. La pressione lungo l'uretra, dal lato della vagina da luogo a fuoriuscita di pus denso cremoso. L'esame microscopico del pus fa notare la presenza di abbondanti gonococchi, prevalentemente endocellulari.

Si pone la diagnosi di infezione gonococcica con artrite del gomito della stessa natura e si inizia anche in questo caso una cura salicilica associata alla cura locale della vaginite.

Il salicilato anche in questo caso fu somministrato in dosi generose (6-8 gm. al giorno). La febbre, che al momento dell'ingresso all'ospedale fu trovata a 38°, si mantenne in seguito con temperature non molto elevate (37°.2 — 37°.8) a tipo irregolare.

Le condizioni della flogosi del gomito si mantennero stazionarie: l'edema dei tessuti periarticolari e il versamento endoarticolare non diminuirono affatto: solo si ebbe un lieve miglioramento nel dolore. Anche in questo caso, veduta l'inefficacia della cura salicilica, si volle ricorrere alle iniezioni endovenose di collargolo associata ad applicazioni locali di pomata Credé, ed anche in questo caso l'effetto fu rapido e durevole.

Si fece la prima iniezione endovenosa il 6 febbraio, cioè 23 giorni circa dopo l'inizio del male, e in seguito ad una cura salicilica durata 12 giorni.

In tutto furono fatte 6 iniezioni di collargolo (di 4 cgm.): l'ultima fu fatta il 15 febbraio. La febbre dopo la seconda iniezione cadde per sempre: il dolore si mitigò moltissimo fin dalla prima per scomparire completamente colle successive. Il gonfiore della regione del gomito e il versamento erano passati dopo circa una ventina di giorni dall'inizio della cura.

L'inferma lasciò l'ospedale completamente guarita il 18 marzo.

Roma, novembre 1907.

## LETTERATURA.


1. Achard e Weil. La Presse méd., 1907, n. 9.
2. Astolfoni. Arch. di farmacologia e terap., marzo-giugno 1906.
3. Baginsky. Therapie der Gegenwart, 1906, n. 6.
4. Baldoni. La Clinica veter., 1899, n. 8.
5. Bamberger. Berl. Klin. Woch., 1903, n. 4.
6. Beyer. Münch. med. Woch., 1902, n. 8.
7. Bjorkmann. Merk's Arch., 1901, n. 11.
   Id. Ann. of Surg., luglio 1906.
8. Brunner. Fortschritte der Med., 1903, n. 20.
9. Capezzuoli. Riv. critica di Clin. Med., 12 gennaio 1907.
10. Ceresole. Riv. veneta di Scienze Med., 15 settembre 1904.
11. Cohen. St. Louis Med. Rew., 24 febb 1906.
12. Cohn. Centr. für Bakt., 1902, n. 11.
13. Credé. Broschüre, Leipzing, Vogel 1896.
    Id. Id. id. 1897.
    Id. Deut. milit. Zeit., 1897.
    Id. Arch. für Klinis. Chirurgie, volume 55, libro 4°.
    Id. Klin.-ther. Woch., 1898, l. 1, 2.
    Id. Mediz. Woch., 1901, nn. 21, 22.
    Id. Berl. Klin. Woch., 1901, n. 37.
    Id. Münch. mediz. Woch., 1906, n. 24.

14. DABOUT. Journ. de Praticiens, 1903, n. 4.
15. DECLAIR. Thèse de Paris, 1906.
16. DESANTI. Thèse de Paris, 1904.
17. DEVOE. The Milwankee Med. Jour., agosto 1900.
18. DÜSTERBEHN. Apotekerzeitung, 1897, n. 88.
19. EDSALL. Ann. of. Gin. and. Ped., 1904, n. 9.
20. FISCHER. Münch. med. Woch., 1901, n. 47.
21. FRAUENTHAL. Med. News., 23 maggio 1905.
22. FRENCH. Therapeutical Soc. London, Deut. med. Woch., 1904, n. 30.
23. GEORGI. Zeitsch. für arztliche Fortbildung., 1904, n. 20.
24. HAMBURGER. Arch. für physikal. Med. und medizinische Tech., 1906, nn. 2, 3.
25. HENRI et CERNOVODEANU. La Presse méd.. 1906, n. 59.
HENRI et GOMPEL. La Presse méd., 1906, n. 89,
26. HERMANN. Münch. med. Woch., 1905, n. 36.
27. HOCHEISEN. Med. Klin., 1906, nn. 31, 32, 33, 34.
28. O'KELLY. St. Paul med. Journ., 1899, n. 1.
29. KLOTZ. Deut. med. Woch., 1892, n. 29.
30. KORNFELD. Gonorrhöe und Ehe, Wien (Deuticke) 1904.
31. LEGENDRE. Bull. et Mem., etc., Paris, 1903, n. 29.
32. LEWY. Medico, 1902, n. 25.
33. LOEWE. Allg. med. Centralzeit., 1905, n. 9.
34. MÜLLER. Deut. med. Woch., 1902, n. 11.
35. NÈTTER. Bull. et Mém., etc., Paris, 1902, n. 37.
ID. Id. id. 1903, n. 2.
Id. Id. id. 1904, n. 14.
ID. Bull. de la Soc. de Péd., 1903, n. 1.
ID. Presse méd., 1903, n. 12.
ID. Bull. méd. 1905, n. 93.
ID. Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, gennaio 1907.
NETTER e SALOMON. La Presse méd., 11 Febbr., 1903.
36. van NIESSEN. Wien. med. Woch. 1897, nn. 44, 45.
37. ÖSTERLOH. Deut. Arch. für Klin. Med., vol. 85, 1. 1, 2.
38. RIEBOLD. Münch. med. Woch., 1906, n. 32.
39. RITTERSHAUS. Ther. der Gegen., 1904, n. 7-1905, n. 11.
40. ROBIN. Bull. gen. de thérap., 8 dicembre 1906.
ID. Id. id. 1°-8-15 gennaio 1905.
ID. Bull, de l'Acc. de méd., 6 dicembre 1905.
41. ROCAZ. Gaz. hébd. des Sc. méd. de Bordeaux, 1903, n. 15.
42. SCHILL. Ther. Monatshefte, 1899, nn. 3, 4.
43. SCHOSSMANN. Th. Monat. 1899, n. 5.
44. SCHRIMER. New York Med. Journ., 1898, n. 11, 1905, n. 7.
45. SCHMIDT. Deut. med. Woch., 1903, nn. 15, 16.
46. SCHRAGE. Allg. med. Centralz., 1902, n. 64.
47. STROHMAYER. Münch. med. Woch. 1900, n. 31.
48. WEBER-VORTRAG. New York Postgr. med. School., 2 novembre 1903.
49. WENCVEBACH. Ther. der Gegenwart, 1902, n. 2.
50. WERLER. Deut. med. Woch., 1898, n. 40.



Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XV. Roma, marzo 1908 Vol. XV-M. (fasc. 3).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

## Contributo clinico allo studio della " neuritis optica familiaris (hereditaria) „

Prof. FORTUNATI, incaricato di oftalmojatria nella R. Università di Roma

Prof. G. MINGAZZINI, prof. di neuropatologia nella R. Università di Roma.

Lo studio della malattia, oggetto della nostra monografia (neurite ottica ereditaria), è ancora pieno d'incertezze e di lacune; scarsi i contributi clinici, e talvolta deficienti, sia nell'anamnesi, sia nell'esame obiettivo; non molti quelli veramente completi. In Italia poi, dal 1864, da quando cioè comparve la prima descrizione fatta dal Leber, fino ad oggi, nessun altro, fatta eccezione del Rampoldi, vi ha scritto in proposito. Eppure anche da noi non deve essere rarissima, se si pensa che in un settennio, nella sola Roma, ce ne sono capitati già diversi casi, dei quali appunto ci è sembrato opportuno riferire.

Abbiamo parlato di *neurite ottica ereditaria;* ma a nostro parere sarebbe assai più corretto parlare, nei casi a noi occorsi, di *neurite ottica famigliare;* infatti negli antecedenti dei nostri malati non vi era alcuno che avesse sofferto della malattia, e neanche nei figli dei fratelli della 1ª coppia (i malati della 2ª coppia erano giovanissimi). Tale discriminazione che forse in seguito potrà servire di base per indagare più profondamente le cause ancora misteriose di questo male, non è stata fin'ora praticata da quanti si sono occupati della malattia. Ecco perchè nella esposizione della bibliografia fatta in fondo del lavoro abbiamo separato i lavori che si riferiscono alla ottica ereditaria, da quelli che, come il nostro, devono più correttamente essere ascritti alle forme famigliari propriamente dette.

I malati, oggetto della presente memoria, formano due coppie; per brevità chiameremo coppia *A* quella costituita da due fratelli; coppia *B* quella formata da un fratello e da una sorella.

All'esposizione delle storie cliniche di ciascuno dei malati, faremo tosto seguire alcune considerazioni intorno ai varî elementi della sindrome morbosa.

Coppia *A*. — Fratello n. 1, M.... L...., di 50 anni. — Non bevitore, non fumatore, afferma di non aver mai contratto sifilide, nè altra affezione venerea. Non ha mai sofferto malattia di qualche importanza; conduce vita regolata e senza preoccupazioni. I genitori avevano goduto buona salute, ed erano morti in età avanzata per malattia acuta. I due suoi figliuoli sono in condizioni ottime. Nessuna eredità di lues, di alcoolismo, di tubercolosi, nè in linea ascendente, nè in quella collaterale.

La malattia esordì nel 1898 con un lieve abbassamento di vista e sensazione di nebbia, massime nelle giornate limpide e ridenti di sole; questi fatti scomparivano la sera verso il crepuscolo, o stando in ambiente poco illuminato; riapparivano alla gran luce. Agevole era al paziente il leggere e lo scrivere, purchè l' illuminazione fosse moderata. Per un mese circa le cose procedettero senza che la funzione visiva subisse ulteriore peggioramento; ma poi bruscamente il senso di nebbia divenne più fitta, e quantunque tale stato migliorasse sull'imbrunire, il leggere e lo scrivere si resero in breve tempo impossibili. Trascorso un anno senza che sopravvenisse nè miglioramento, nè peggioramento, il malato si recò a Roma.

*Status* (14 febbraio 1899). — Alla ispezione esterna, gli occhi non presentano apprezzabili alterazioni anatomiche; gli annessi normali; le cornee limpide; le pupille in media dilatazione; integro il riflesso irido-motore alla luce e all'accomodazione, l'ampiezza della camera anteriore non modificata. Il movimento dei bulbi normale in tutti gli assi.

Esame oftalmoscopico: perfetta trasparenza dei mezzi refrangenti, retina e coroide integre. Papille pallide, massime nella metà nasale (immagine rovesciata) senza escavazione, vasi retinici arteriosi e venosi integri. Fondo ad immagine diritta: si apprezza, sebbene in modo non bene distinto, la lamina cribrosa. Il tono dei bulbi normale. Rifrazione, mediante la ricerca schiascopica, leggermente miopica (circa 1.50-d). Acutezza visiva in ambo gli occhi = $^{1}/_{30}$ (scala Wecker). Il limite del campo visivo per la luce bianca, e quello per le luci colorate (bleu, rosso, verde) — sovrapponendo alla slitta dell'arco perimetrico, frammenti di carta intensamente colorata (carta da fiori artificiali) ed in forma di dischi (aventi 2 centimetrialmeno di diametro). — apparivano sensibilmente normali. La partec entrale del campo visivo era occupata da un ampio scotoma difficile a delimitarsi in modo preciso (perchè la sensibilità per le luci colorate in vicinanza dello scotoma centrale era abolita).

L'esame del sistema nervoso generale non permette di rilevare alcuni disturbi degni di nota. Manca il sintomo di Romberg. Presenti i riflessi rotulei ed achillei. Normale la motilità volontaria, tanto nel campo dei nervi cerebrali, quanto in quello dei muscoli del collo e degli arti. Sensibilità, in tutte le sue forme, integra.

Il paziente ha un incesso caratteristico, tiene gli occhi un poco socchiusi, e li difende dalla luce (non certo eccessiva) col palmo della mano sinistra appoggiato alla regione del sopracciglio, a guisa di visiera. Si conduce con grande precauzione, e schiva senza troppa fatica gli oggetti disposti nella sala. L'analisi dell'orina nulla ha rivelato di anormale.

*Diagnosi.* — Neurite retrobulbare cronica, bilaterale.

Escluse le ordinarie intossicazioni da alterato ricambio, quelle da agenti chimici, e da altri momenti considerati come agenti etiologici della forma morbosa, si consigliò una cura di stricnina, l'uso interno dello joduro, l'idroterapia,

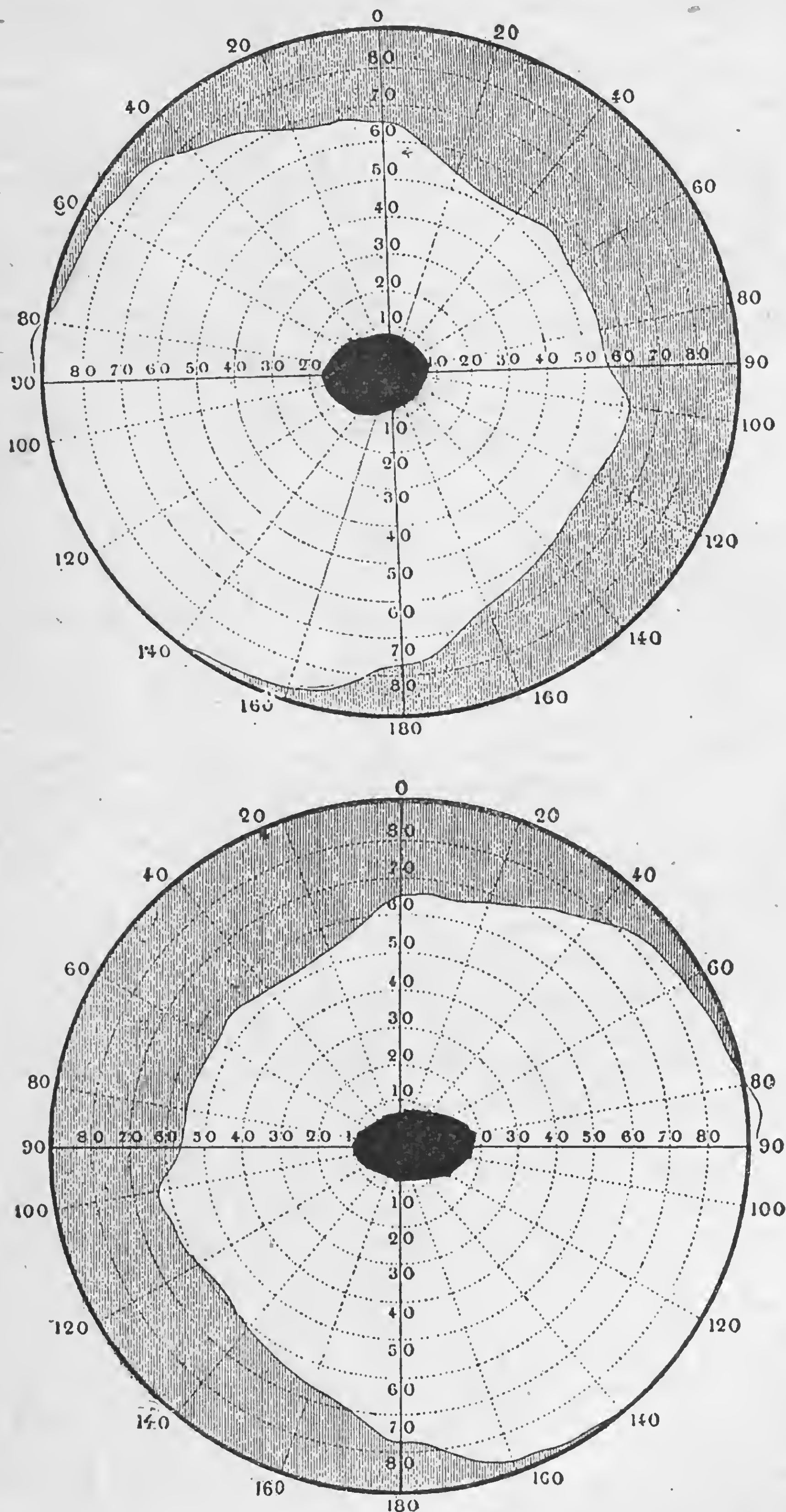



Fig. 1. In alto *O. D.*; in basso *O. S.*

ed applicazione di correnti galvaniche sugli occhi. Fino ad oggi (1908) malgrado queste cure, le condizioni del *visus* sono rimaste stazionarie.

Fratello n. 2°, C.. M.., poco al disotto della cinquantina, si presentò qualche mese dopo che il fratello era in cura (cioè nel gennaio 1900), era assai preoccupato per una brusca diminuzione della vista dell'occhio sinistro. Da

qualche giorno infatti aveva notato un indefinibile perturbamento negli occhi, che gli rendeva malagevole il leggere e lo scrivere. Si era poi accorto che ciò dipendeva da una grave diminuzione di vista nel solo occhio sinistro. Chiudendo infatti l'occhio malato, la molestia scompariva, e facile riusciva il leggere e lo scrivere; con ambedue gli occhi aperti, invece il lavoro, a corta distanza, tornava ad essere quasi impossibile. L'identico fenomeno, sebbene in grado minore, compariva nella fissazione binoculare a distanza.

All'esame obbiettivo risultò quanto segue: Reperto oftalmoscopico negativo. Annessi ed involucri bulbari superficiali e profondi, riflessi pupillari (luce e accomodazione), mezzi refrangenti, normali, come pure i movimenti sinergici dei bulbi.

*O. D.* Refrazione miopica per il valore di 6-d con lieve astigmia = $V\ ^2/_3$ (scala Wecker), dopo corretto il vizio refrattivo.

*O. S.* anche con lente correttiva $V = ^1/_{30}$ (scala Wecker). L'esame del campo visivo in ambo gli occhi dà (fig. 2) i limiti periferici tanto per la luce bianca che per le luci colorate; da esso risulta che tutto l'ambito dei vari campi è normale; esiste però uno scotoma centrale assoluto per i colori, relativo pel bianco.

*Diagnosi.* — Neurite retrobulbare subacuta monolaterale.

Il resto dell'esame neurologico rivelò: normale la motilità dei nervi cerebrali e degli arti superiori ed inferiori, riflessi achillei e rotulei come pure tutti i cutanei, presenti; la sensibilità generale e le funzioni degli altri sensi specifici in condizioni perfette.

Mancando adunque fatti nervosi generali o locali denotando avvelenamenti da alterato ricambio, intossicazione tabagica od alcoolica, od incipienti disturbi a carico del sistema centrale nervoso o di altri nervi periferici, si consigliarono le iniezioni di stricnina, l'uso interno dello joduro, ed il riposo della vista.

*Status* (3 febbraio 1900). Lo stato perimetrico e funzionale del *visus* immutato; *O.D.* persiste lo scotoma relativo pel bianco ed assoluto per i colori; l'acutezza visiva = $^1/_{30}$ (l'acutezza da $^2/_3$ è rapidamente discesa a $^1/_6$). Il leggere e lo scrivere è ancora possibile, a luce molto moderata; col sopravvenire del crepuscolo la vista migliorava. Reperto oftalmoscopico negativo. All'esame perimetrico si segnala una zona centrale della retina ipoestesica per i colori; il fenomeno apparisce più netto adoperando dischi grigi in vario grado di saturazione.

*Status* (22 aprile 1900). Il paziente non può più leggere ne scrivere. La papilla destra normale, quella sinistra evidentemente decolorata. Il limite periferico dei vari campi è integro; il centro in ambo gli occhi è occupato da uno scotoma non eccessivamente ampio; ma assoluto tanto per la luce bianca come per le luci colorate (fig. 1). *Visus OD.* e *OS.* = $^1/_{40}$.

Ad onta della energica cura a cui l'infermo fu sottoposto, la funzione visiva peggiora ancora.

*Status* (luglio 1900). Il decoloramento ha invaso ambedue le papille, la acutezza è discesa ad $^1/_{50}$ in ciascun occhio. Il limite periferico dei vari campi sempre normale, accentuatissima la nictalopia.

*Status* (agosto-settembre 1900). Sospesa ogni cura. Il paziente passò questo tempo in montagna.

*Status* (ottobre 1900). Le condizioni perimetriche, oftalmoscopiche e funzionali in ambo gli occhi si conservano immutate; ampio scotoma centrale assoluto; papille pallide; $V = ^1/_{50}$. Si ricomincia la cura di iniezioni di pilocarpina a giorni alterni, e di stricnina ad alte dosi alle tempie; joduro internamente; idroterapia, dieta prevalentemente lattea, abolizione assoluta di qualsiasi bevanda alcoolica, riposo.

*Status* (dicembre 1900). Si inizia un lieve miglioramento. Pur restando invariato lo scotoma, e persistendo il pallore delle papille, l'acutezza visiva risale ad $^1/_{10}$ in ambo gli occhi.

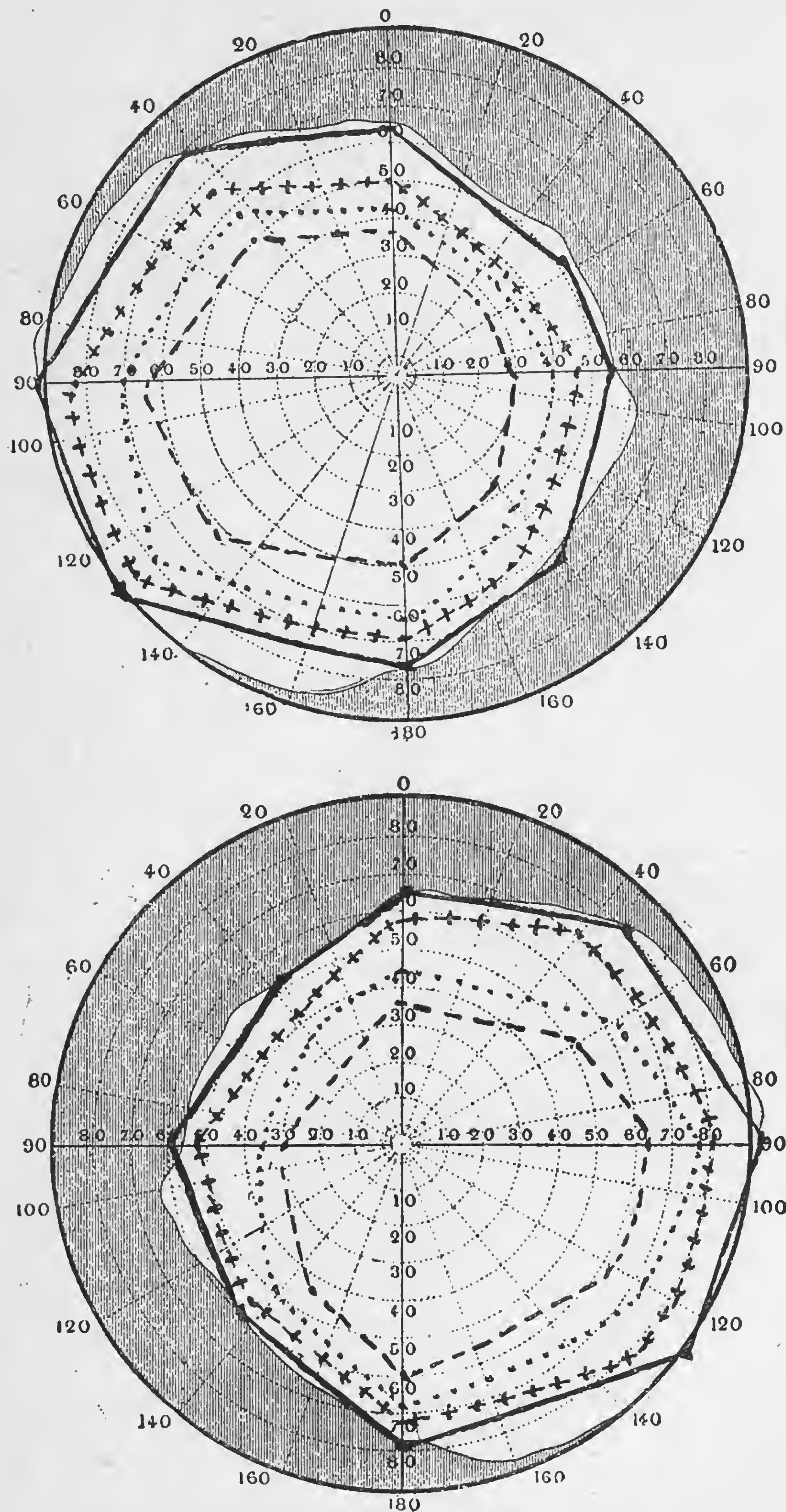



Fig. 2 In alto *O. D.*; in basso *O. S.*
——— colore bianco; + + + + + colore bleu; . . . . . colore rosso; — — — — — colore verde.

Nei primi mesi del 1901 il miglioramento andò accentuandosi, sebbene con lentissima progressione.

*Status* (aprile 1901). Gli scotomi sono relativi pel bianco, assoluti per i colori; invariati restano il decoloramento delle papille e l'acuzie del *visus*.

Nel resto del 1901 la cura fu interrotta varie volte, e poi ripresa con la solita energia e diligenza.

Nel gennaio 1902 il paziente cominciò a leggere caratteri tipografici di

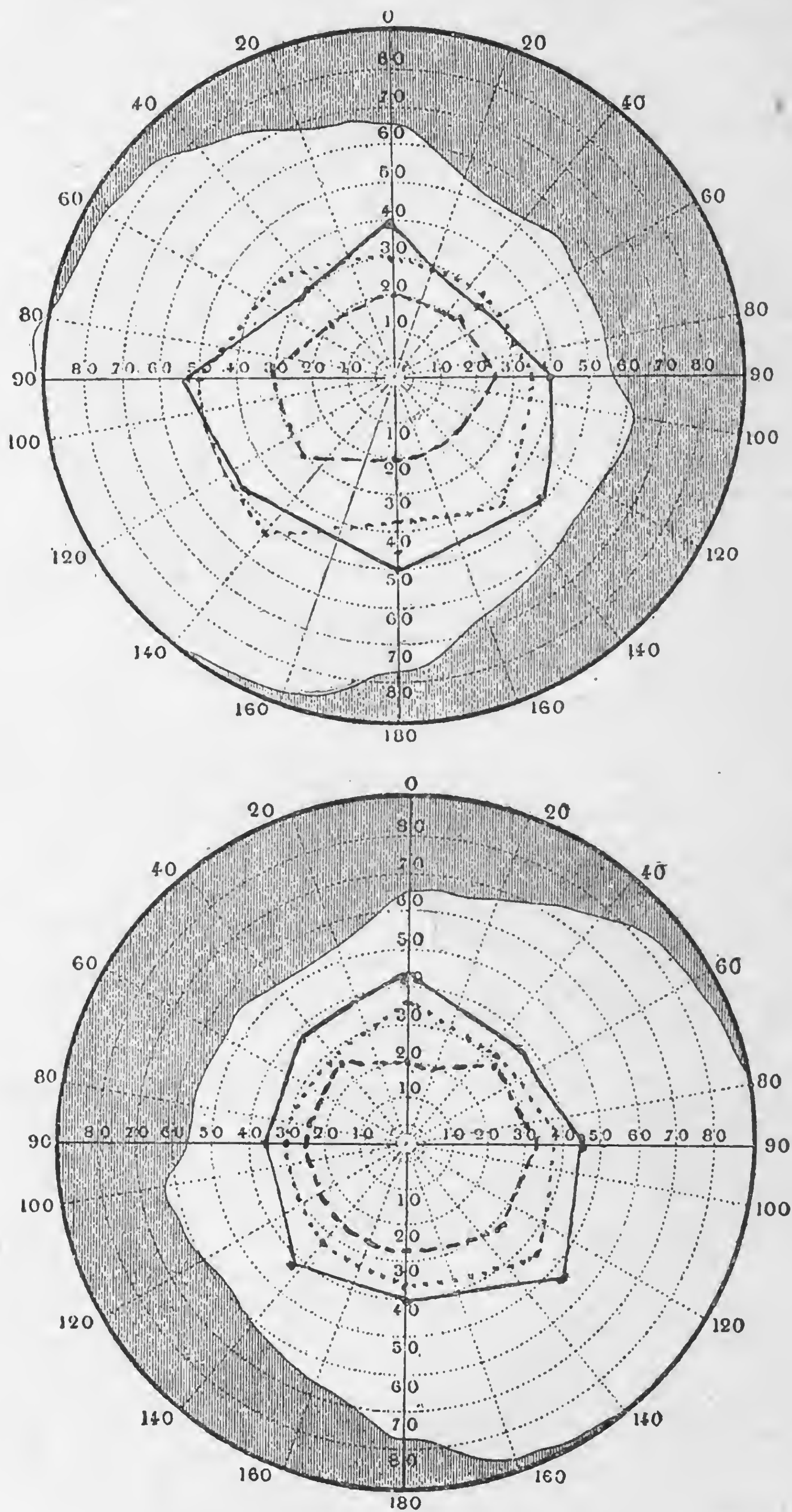



Fig. 3. In alto *O. D.*; in basso *O. S.*
——— colore bianco; . . . . . colore rosso; — — — — colore verde.

media grandezza. Persiste sempre uno scotoma bilaterale, ma non più delimitabile. La sensibilità centrale pel verde è bene ristabilita, persiste cecità pel rosso e pel turchino.

Maggio 1903. La funzione visiva si è assai bene ristabilita in ambo gli

occhi ($V = 1/3$) Ispezionando la zona centrale con dischi piccolissimi, si riesce a scoprire uno scotoma relativo pel bianco e per i colori. Le papille sono assai pallide, ma non scavate. La lettura dei più fini caratteri è agevolissima.

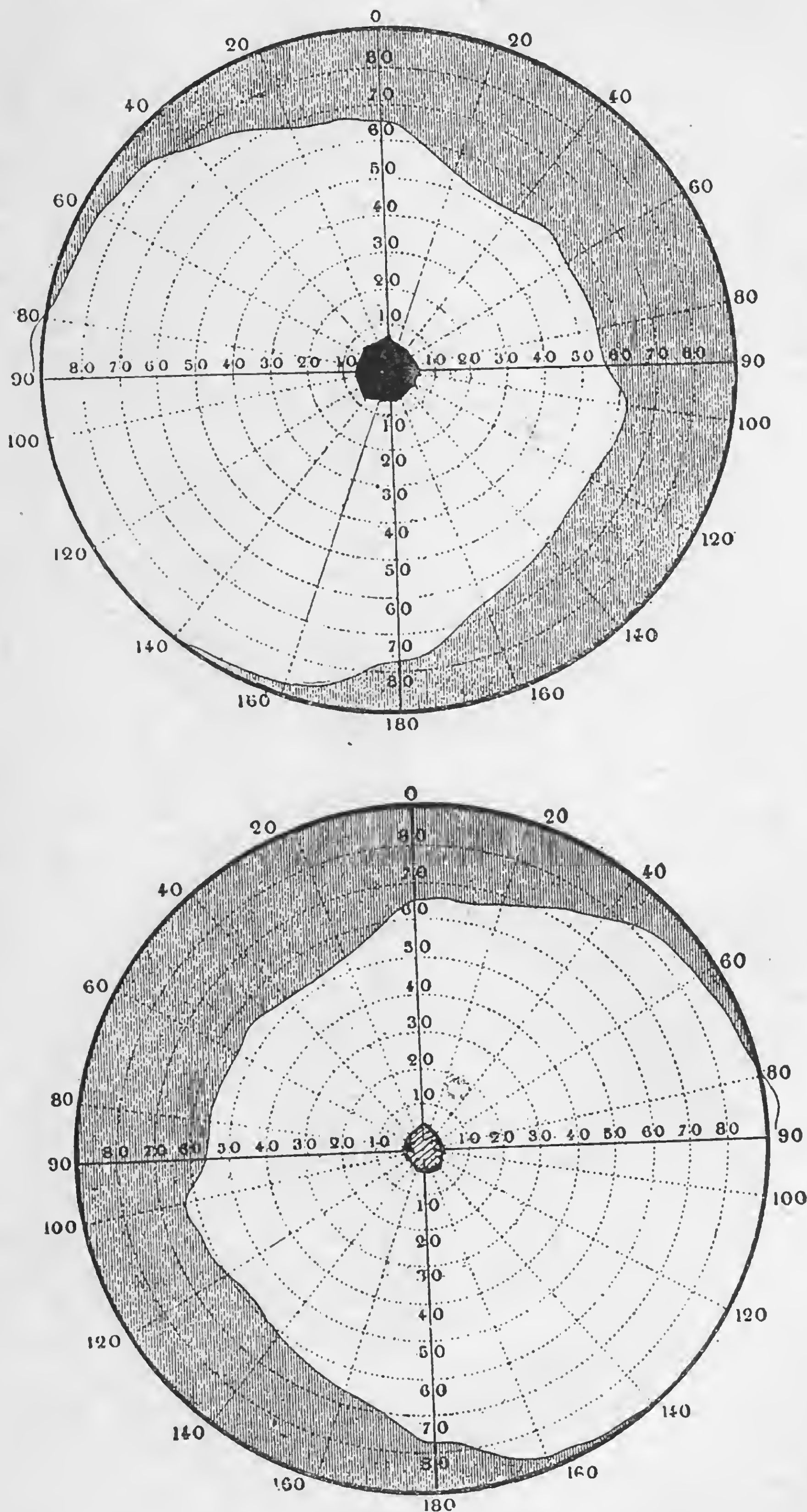



Fig. 4. In alto *O. D.*; in basso *O. S.*

D'allora in poi (1904-907) il suo stato è rimasto stazionario.

COPPIA *B*. — 1. B... P..., di anni 19, da Palermo, nata da genitori consanguinei ed aventi marcata eredità neuropatica. Padre morto di emorragia cerebrale, madre cardiopaziente. Non soffriva disturbi oculari. Non lues, nè abuso

di alcool nei genitori. Ha due fratelli, cinque sorelle: ella è la 6ª. La paziente è stata sempre bene fino al 1904. In quest'epoca (a 16 anni) cominciò a notare che la vista le si appannava a poco a poco in ambedue gli occhi. Non distingueva le

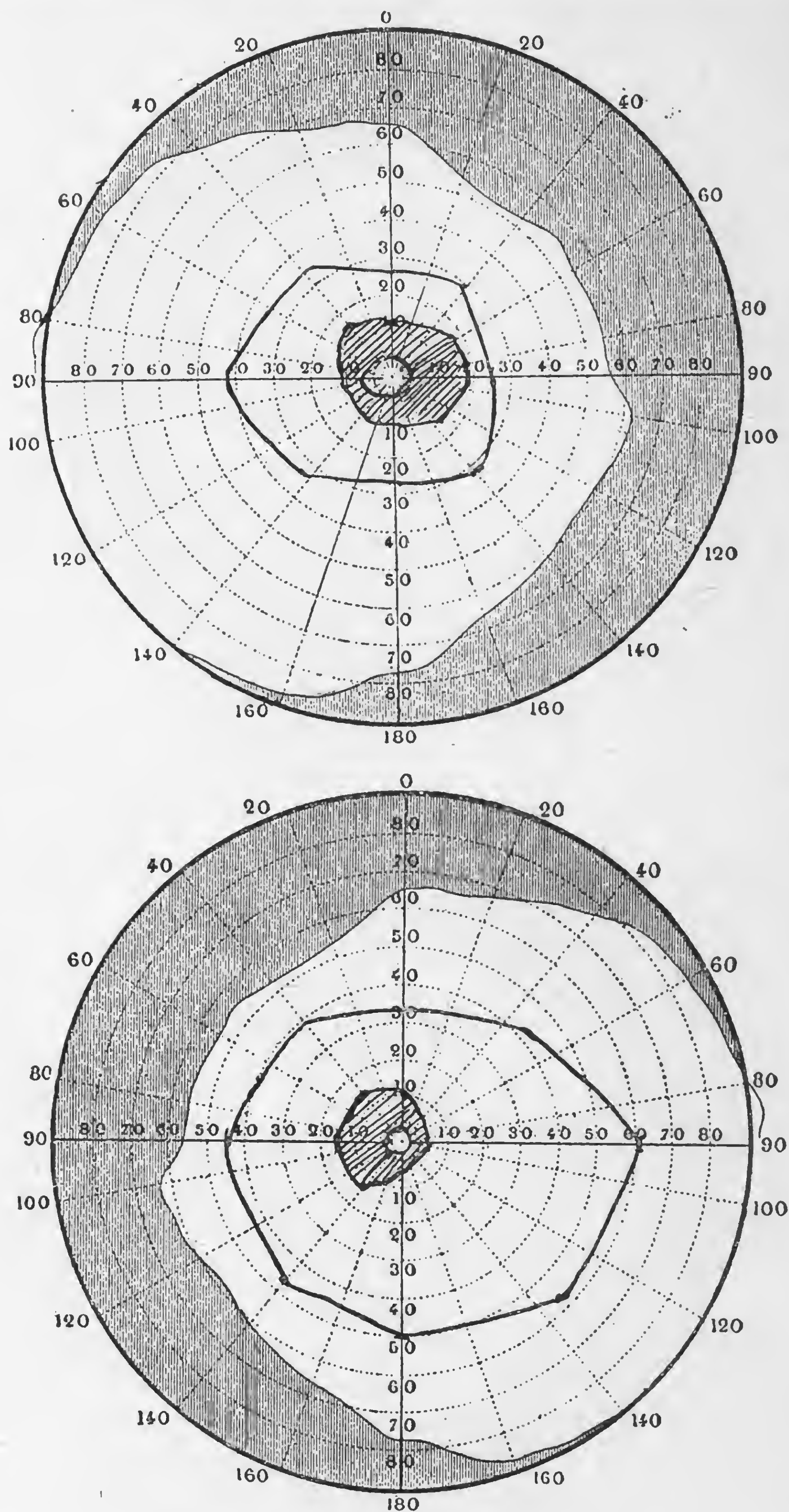



Fig. 5. In alto *O. D.*; in basso *O. S.*

persone per la strada ed i numeri sulla lavagna: il disturbo era uniforme in ambedue gli occhi. Un anno dopo avvertì che, specialmente la sera, vedeva poco, e distingueva poco i colori: il disturbo andò a poco a poco peggiorando, sicchè nel maggio 1906 si diresse al prof. Angelucci, il quale trovò negativo

il *fundus oculi*. D'allora l'ambliopia è andata lentamente aumentando in ambedue gli occhi, senza che mai sopraggiungessero altri fenomeni morbosi: mai nistagmo, diplopia, scandimento ed incertezza nell'incesso. Negli ultimi mesi ha fatto cura di preparati di fosforo e di stricnina (per iniezione) senza risultato.

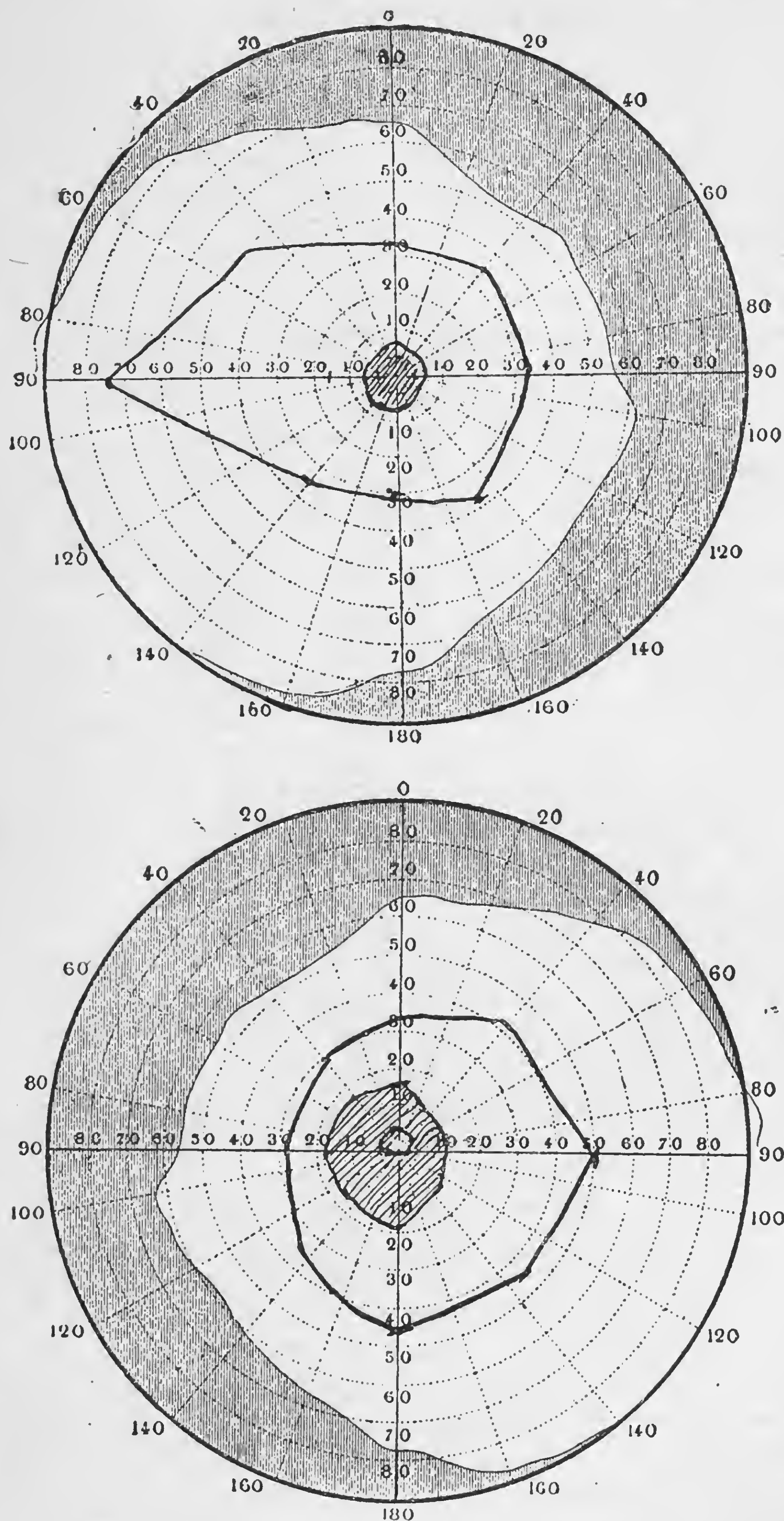



Fig. 6. In alto *O. D.*; in basso *O. S.*

Aprile 1907. *Esame obiettivo.* — Integri i movimenti dei facciali, della lingua e degli arti. Tremori palpebrali e delle mani estese. Rotulei vivi; i riflessi iridei molto pronti alla luce; la reazione è anche evidente all'accomodazione. Sensibilità tattile, termica e dolorifica sono ben conservate d'ambo

i lati. Udito, gusto e odorato, in condizioni normali. Non Romberg. Incesso ottimo sia ad occhi aperti che chiusi. Pupille di media grandezza e uguali. *Visus*: O. D. = $^1/_{30}$; O. S. = $^1/_4$.

Il globo oculare è normale, ed esegue normali escursioni isolate ed associate: le cornee e gli altri mezzi diottici sono trasparenti. All'esame del *fundus oculi*, il *nervus opticus* e la retina appaiono bene vascolarizzate, e sotto ogni riguardo normali; del pari i rapporti fra le vene e le arterie, osservate con particolare attenzione. La diminuzione del *visus* non è migliorabile con lenti sferiche cilindriche. Normale la percezione dei colori. Il campov isivo è ristretto concentricamente a destra più che a sinistra; manca qualsiasi scotoma (fig. 3).

Sottoposta ad applicazioni galvaniche da ambedue gli occhi ad iniezioni di sale stricnino, a joduro e ad arsenico, la paziente ha notevolmente migliorato (dicembre 1907).

2. G... P..., di anni 22, fratello della precedente (di genitori consanguinei e con marcata eredità neuropatica). Quasi astemio da vino. L'infermo è andato soggetto per lo passato ad accessi di cefalea. Nega lues. A 20 anni (1905) cominciò a notare stanchezza di vista in ambedue gli occhi, di egual grado; infatti quando leggeva, vedeva bene all'inizio, ma poco dopo non riusciva a distinguere più le lettere. La stanchezza andò sempre progredendo, tanto che, dopo un anno circa, si vide costretto a smettere la lettura. Si portò quindi nel maggio 1906 dal prof. Angelucci, il quale riscontrò normale il *fundus oculi*. Notò che l'acuzie del *visus* si mostrava diminuita d'ambo i lati, specie a destra. D'allora in poi le condizioni della vista si sono anche più aggravate. Il giovane infatti non riesciva più a distinguere le persone per le strade, specialmente quando si trovavano di faccia a lui; ciò gli riesciva meglio se passavano di lato. Notò pure (dopo che un sanitario richiamò su ciò la sua attenzione) come vedesse molto meglio con l'occhio sinistro che col destro. Mai si è notato nistagmo, o scandimento, o diplopia. Visitato più tardi il paziente dal prof. Cirincione (febbraio 1907), questi notò essere normale il reperto oftalmoscopico. Riscontrò invece uno scotoma maculare bilaterale, più esteso a destra.

*Status* (maggio 1907). Nulla a carico dell'oculomozione. Normali i movimenti passivi ed attivi del collo, degli arti superiori ed inferiori. Discreta la forza muscolare: ottimo l'incesso ad occhi aperti e chiusi. Non Romberg. Sensibilità tattile, termica e dolorifica ben conservate. Riflessi tendinei superiori vivaci, del pari i rotulei e gli achillei. Gusto, odorato, udito normali. Pupille di media grandezza, uguali. Reazione iridea alla luce: a sinistra ottima, a destra leggermente diminuita come pure all'accomodazione. Reazione consensuale O. D. pronta, O. S. scarsa.

Normale il *fundus oculi*, C. V. ristretto concentricamente d'ambo i lati e a destra più che a sinistra; d'ambo i lati (fig. 4) scotoma centrale (maculare) pel bianco, assoluto a destra, relativo a sinistra; lo scotoma pel verde (fig. 5) e pel rosso (fig. 6) sono d'ambo i lati relativi e di forma pressochè anulare. Acuzie del *visus* ridotta specie a destra. Normale la percezione dei colori.

Anche questo malato, al pari della sorella, ha notevolmente migliorato (come ci è stato riferito da persona degna di fede), dopo essersi sottoposto ad una cura jodo-arsenicale, ad iniezioni di stricnina e ad applicazioni galvaniche locali (dicembre 1907).

Non ci pare possa sollevarsi alcun dubbio intorno alla legittimità della diagnosi da noi formulata nei membri dell'una e dell'altra coppia. L'essere da anni rimasta stazionaria la neurite ottica senza che fosse nè in principio nè poi accompagnata da qualsiasi altro sintomo a carico del sistema nervoso; l'aver potuto escludere con sicurezza qualsiasi elemento etiologico a base tossinfettiva, ci

autorizzano a stabilire che tanto i membri della coppia *A* quanto quelli della coppia *B* erano affetti da *neuritis optica*, alla quale per ora si ha il diritto di apporre il predicato di *familiaris* e non di *hereditaria*, poichè nè i genitori nè i collaterali hanno mai sofferto malattia di tal fatta.

Viene ora che si paragonino i disturbi dei nostri pazienti con quelli fin'ora notati nei malati affetti dalla malattia in parola.

L'età in cui la malattia incomincia oscilla dal 5º fino al 67º anno; però il 20º anno è quello piuttosto preferito. Anche nella stessa famiglia l'infermità colpisce i varî membri per lo più nella stessa età, altre volte in età diversa.

L'affezione in questione si può quindi chiamare omocroma, perchè s'inizia quasi sempre sensibilmente nello stesso periodo dell'esistenza; e familiare perchè in una stessa famiglia si riproduce sempre sotto la stessa forma.

Nei casi nostri si è verificata la prima evenienza, dappoichè nei due membri della coppia *B*, la malattia ha cominciato poco prima della ventina, e in quelli della coppia *A* verso la cinquantina.

Le nostre osservazioni rivelano pure la prevalenza della malattia nel sesso maschile: nella coppia *A* rimasero infatti colpiti due fratelli, e della coppia *B* l'uno era maschio, l'altra femmina, quantunque essi contassero soltanto un fratello e quattro sorelle. Ciò concorda col fatto già noto, cioè che le femmine mostrano una relativa immunità verso il male.

Quantunque si ripeta che l'alcoolismo dei genitori abbia una parte non indifferente nella genesi del male, tuttavia ciò non si è verificato nei casi nostri. Del pari, quantunque si trovino spesso nei pazienti affetti da neurite ottica ereditaria altre malattie (o sintomi) a carico del sistema nervoso, come emicrania, vertigini, cardiopalmo e persino attacchi epilettici, noi non riuscimmo a trovarne traccia nei nostri quattro pazienti. Anzi, nei casi nostri, non ci è stato possibile scovrire alcuna causa plausibile del male. Solo nella coppia *B* si parla di una costituzione neuropatica della famiglia. Del pari è doveroso notare come nessuno dei nostri aveva abusato di alcoolici, o di fumo, nè si era abbandonato a strapazzi di sorta.

L'inizio del male non è stato perfettamente uguale in tutti. Nel fratello 1º della coppia *A* i disturbi oculari si iniziarono a poco a poco, e solo più tardi bruscamente si aggravarono. Nel fratello 2º della stessa coppia invece si ebbe fin da principio una diminuzione brusca dell'acuzie del *visus*, e a sinistra molto più che a destra. Quanto alla coppia *B*, il fratello notò un lento quantunque apprezzabile progresso nella diminuzione dell'acuzie del *visus* e di ciò cominciò a preoccuparsene seriamente molti mesi dopo il principio del male; qui la diminuzione del *visus* fu più grave a destra. Nella sorella la lentezza del male fu anche più spiccata ed il disturbo oculare fu del pari maggiore a destra. Queste differenze sul modo d'iniziarsi del male, da malato a malato, e da occhio a occhio, sono caratteristiche della neurite ottica ereditaria. Invero in questa malattia, l'ambliopia a volte comincia bruscamente, per progredire

alcune settimane, e quindi rimanere stazionaria: altre volte è lenta e si stabilisce nello spazio di 6-12 mesi, non di rado però è così rapida da produrre quasi la cecità in poche settimane. L'istantaneità della comparsa del male può accordarsi con un aggravamento esagerato che in generale persiste; sisono citati perfino casi, nei quali una cecità completa ha durato più giorni e poi ha regredito. Tuttavia De Wecker (in opposizione a Leber) crede che quand'anche si arrivi ad una riduzione assai notevole del *visus*, questo non si abolisca mai completamente.

Spesso, come nel fratello 1° della coppia *A*, si trova segnalato il sintoma di un miglioramento fittizio della visione, nelle ore in cui diventa meno viva la luce; perciò i malati sono meno malcontenti della loro vista, quando essa diventa cattiva per tutti cioè al cader del giorno (nictalopia). L'apparizione di fosfeni e di cerchi colorati è stata notata da qualche malato insieme a mal di testa, e ad una iperestesia particolare degli occhi nel momento in cui si eseguono movimenti di estrema adduzione e abduzione; disturbi che però i nostri pazienti non hanno mai accusato.

Segno caratteristico della neurite ottica ereditaria è l'instabilità dell'ambliopia, che può dipendere dal fatto che l'esercizio della visione sembra dia ai malati una migliore acuità; così essi precisano ben meglio, quando nell'esame della loro acuità si è passato un po' di tempo a spingerli a guardare; e delimitano il loro scotoma con maggior precisione all'ultimo momento dell'esame, che al principio.

Ai sintomi subiettivi corrispondono i sintomi obiettivi. L'acuzie del *visus* si abbassa di molto e può scendere ad un grado che oscilla fra $^1/_{10}$ e $^1/_{30}$. Queste differenze nell'acuzie si sono riscontrate pure nei nostri pazienti. L'acuzie del *visus* nel fratello 1° della coppia *A* si ridusse ad $^1/_3$ d'ambo i lati; nel fratello 2° invece eravi già nell'inizio del male una notevole differenza fra i due occhi: (O. D. = $^2/_3$; O. S. = $^1/_{30}$). Nella sorella della coppia *B*, il *visus* era notevolmente diminuito più a destra: (O. D. = $^1/_{30}$ e O. S. = $^1/_4$); anche nel fratello della coppia *B*, l'acuzie del *visus* era maggiore a destra. In generale adunque in tutti i malati, salvo in uno, la diminuzione dell'acuzie visiva era di molto differente nei due occhi.

Perimetrando i pazienti, si scopre spesso la presenza di scotomi: per lo più si trova uno scotoma assoluto. E' questo stabilirsi dello scotoma assoluto che spiega la deteriorazione notevole della visione (ambliopia) centrale, che i malati descrivono come nuvola che si infittisce. L'esistenza degli scotomi e il loro modo di comportarsi è variabile da paziente a paziente; dalla mancanza di scotoma si può infatti passare ad uno scotoma relativo per alcuni colori, assoluto per altri. La forma dello scotoma ora è circolare, ora è anulare, e queste differenze non solo si vedono a seconda i malati, ma eziandio fra un occhio e l'altro dello stesso paziente. Nei casi acuti lo scotoma per i colori spesso si estende in tal modo che viene a raggiungere la periferia del campo visivo acromatico. Tutte queste evenienze si sono verificate anche nei casi

nostri. Nel fratello 1° della coppia *A* eravi uno scotoma a contorni precisi. Nel fratello 2° della coppia *A*, invece lo scotoma a sinistra era di forma ovale; a destra era assoluto e a contorni indecisi per gli altri colori e relativo pel bianco. Nella sorella della coppia *B* mancava qualsiasi scotoma, e nel fratello della stessa coppia eravi uno scotoma centrale pel bianco, assoluto a destra, relativo a sinistra; pel verde e pel rosso lo scotoma era relativo ed anulare presso a poco, d'ambo i lati.

Nella maggioranza dei casi, l'ambliopia centrale persiste definitivamente, ed è soltanto la conservazione più o meno pefetta della visione periferica, come anche un rialzo dell'acuità eccentrica, che dà al malato un' andatura sicura compatibile col basso grado di acuzie visiva.

Circa l'estensione del campo visivo, ricorderemo che nel fratello 1° e 2° della coppia *A* il limite del campo visivo era normale per tutti i colori. Nel fratello e nella sorella della coppia *B*, al contrario il campo visivo era ristretto concentricamente e a destra più che a sinistra. Questa poca uniformità nel modo di comportarsi del campo visivo, corrisponde a quanto l'esperienza ha insegnato avvenire nei diversi casi della malattia. Difatti, nella neurite ottica ereditaria, il campo visivo è stato trovato talvolta normale: più raramente (in un terzo dei casi) era ristretto ora concentricamente, od qualche quadrante, ovvero in qualche settore.

I malati presentano vari gradi di acromatopsia. In qualche osservazione, il bianco è dichiarato bleu, e gli oggetti sembrano circondati da un raggio bluastro. Che si possa avere anche una quasi completa acromatopsia, lo mostrano alcuni dei nostri pazienti: nel malato 1° della coppia *A* la sensibilità per le luci colorate era quasi abolita ed in egual grado d'ambo i lati; proprio all'opposto di quanto si è constatato nel fratello 2° e nei due membri della coppia *B* nei quali invece tutti i colori erano ben percepiti.

Secondo Prouff, la perdita della visione dei colori può estendersi al di là dello scotoma centrale del bianco, e lo scotoma stesso continuare quando l'acuzie del *visus* sembra aumentare.

Il decorso della malattia è molto variabile da soggetto a soggetto. Così nel fratello 1° della coppia *A* il decorso fu invariato, e le condizioni degli occhi sono rimaste d'allora invariate. Invece nel fratello 2° della stessa coppia il disturbo del *visus* andò dapprima aggravandosi e rendendosi manifesto anche il pallore delle papille; gli scotomi diventarono più ampi; l'acuzie del *visus* sempre più bassa, col tempo però gli scotomi diventarono relativi, si ristabilì la sensibilità pel verde, il *visus* si rialzò fino ad $^1/_3$, pur rimanendo le papille sempre pallide. Anche nei due membri della coppia *B* le condizioni del *visus* sono andate, per quanto ci è stato riferito, migliorando nell'acuzie. Questa diversità dell'esito fa parte del quadro del male, poichè perfino i diversi membri di una stessa famiglia si comportano diversamente; negli uni si vedono i fatti morbosi ben presto emendarsi, negli altri l'acuzie visiva discendere ad un

certo grado che non subisce alcun miglioramento sensibile. Se ne ha ancora una prova paragonando l'esito del male nei due fratelli della coppia *A*; nell'uno (nel primo) il male è rimasto invariato, nell' altro invece ha regredito notevolmente.

Leber potè convincersi che il male viene emendato con la cura sudatoria, con l'uso degli stricnici e dello joduro di potassio; anche noi abbiamo notato che il miglioramento del 2° fratello della coppia *A* si è iniziato dopo aver sottoposto i pazienti alle iniezioni ipodermiche di stricnina, ed alle applicazioni galvaniche locali. Del pari è bene segnalare la differenza dell' esito del male nei due fratelli della coppia *A*: il primo fu sottoposto ad una cura (joduro, stricnina, idroterapia, elettroterapia), quando il male datava da un anno e aveva raggiunto un grado piuttosto intenso; l'ambliopia si arrestò, ma non subì una vera retrocessione. Invece nel 2° fratello, il quale iniziò la stessa cura poche settimane dacchè il male aveva fatto mostra di sè, la cura identica approdò ad un felice e permanente esito. Tuttavia anche dopo un periodo relativamente lungo del male, una guarigione od almeno un miglioramento relativo è possibile, come ne fanno fede i due pazienti della coppia *B*, nei qualiil miglioramento si è verificato, malgrado la cura sia stata iniziata dopo due o tre anni dall'inizio del male.

Perciò la prognosi per sè è relativamente favorevole, inquanto la cecità definitiva non viene mai raggiunta. Bisogna per altro ricordare che, fra le neuriti ottiche retrobulbari, la forma ereditaria è quella che raggiunge il grado più avanzato di atrofia; ciò sembra, secondo De Wecker, dovuto al fatto che la malattia del nervo tende a propagarsi dal forame ottico, verso il globo oculare: il che non ha luogo nelle forme ordinarie non ereditarie. Ciò ci porta a discutere la intricata quistione della patogenesi del male. De Wecker, per le considerazioni testè esposte, è disposto ad ammettere che a produrre la malattia concorrano anche alterazioni congenite esistenti nei centri nervosi, determinanti l'atrofia del nervo, concorso che non si è abituati a riscontrare nella semplice neurite retrobulbare. Questa ipotesi è resa plausibile dall'essere l'aspetto atrofico del nervo ottico portato ad un grado assai alto, tal che si è sorpresi di trovare all' esame funzionale ancora un certo grado di visione; mentre nelle forme pure e più spiccate di neurite ottica retrobulbare, i segni atrofici non si estendono al di là di un settore temporale della papilla.

La opinione di De Wecker è in armonia con quanto sostiene Berger per spiegare la genesi della malattia. Questi ne attribuì la causa ad un'anomalia dello sviluppo dello sfenoide, che produrrebbe una compressione dei nervi ottici. Difatti spesso il male si svolge nell'età in cui lo sfenoide raggiunge il suo sviluppo completo; se ora si suppone abbia luogo uno stringimento del *foramen opticum*, la conseguenza sarebbe una compressione dei nervi ottici. Questa spiegazione può valere per i casi in cui l'atrofia dei nervi ottici colpisce tutte le fibre nervose del medesimo, le quali producono perciò uno stringimento concentrico (od a settori) del campo visivo. Ma una compressione esercitata sul nervo ottico durante

il suo sviluppo, quale Berger ammette, non ispiegherebbe il fatto più ordinario nella neurite ottica ereditaria, cioè lo svolgersi dello scotoma centrale e il non raro iniziarsi del male ad età inoltrata, come nei due fratellidella coppia *A*.

Daussat (1) invoca processi meningitici, i quali spiegherebbero le modificazioni che si producono nella vascolarizzazione centrale al momento della pubertà, e lo stato di predisposizione in cui si trovano lemeningi per il fatto dell'eredità. Ora il processo flogistico può dalle meningi della base guadagnare la guaina del nervo ottico; ma trovando nel *foramen opticum* una resistenza ad estendersi più lungi,fi nirà, secondo Daussat, per esercitare sul nervo fenomeni di compressione e disturbi circolatori cronici, che centuplicheranno la loro azione sopra elementi nervosi già indeboliti dall'alcoolismo o dalla neurosi ereditaria. Intanto l'esistenza di queste *poussées* meningitiche pare a noi ipotesi gratuita, poichè spesso manca l'alcoolismo o la tara ereditaria come nei fratelli della coppia *A*. D'altra parte i dolori di capo non sempre precedono la comparsa della malattia in questione, come risulta dalla storia degli stessi fratelli.

Velhagen a sua volta crede che l'essere attaccati i soli fasci papillo-maculari, dipenda da ciò, che dato un agente morboso, questo debba colpire a preferenza i fasci maculari, congenitalmente poco resistenti perchè deputati ad un maggior lavorio. E che i fasci papillo-maculari sieno più sensibili delle altre fibre dell'ottico, emerge anche al fatto che nelle ambliopie da intossicazioni e nella neurite ottica cronica retrobulbare (assiale), sono questi i fasci primi a risentirne. Contro questa opinione si può intanto obiettare essere ancora tutt'altro che accertato il rapporto fra aumento di lavoro e diminuzione di resistenza; d'altra parte l'abuso di tabacco e dell'alcool è lungi dall'esser sempre dimostrato, anzi nei nostri casi mancava assolutamente.

Le precedenti considerazioni non ci permettono di accettare nè anche le vedute di Gowers (2), il quale sembra che assegni all'uso del tabacco, o a qualche malattia acuta, quasi esclusivamente la causa provocatrice del male. Egli paragonando la neurite ottica tabagica con la neurite ottica ereditaria, fa notare come la perdita della vista in questa ultima malattia progredisce anche dopo tolto il tabacco. Il che proverebbe essere l'agente tossico soltanto la causa provocatrice del processo morboso, il quale in tanto potrebbe svolgere i suoi effetti, in quanto nel nervo ottico troverebbe, secondo Gowers, un difetto congenito di vitalità. Ecco perchè egli include la neurite ottica nel gruppo delle abiotrofie e le dà il nome di abiottrofia ottica. Ma anche al Gowers si può sempre obiettare che l'abuso, anzi l'uso del tabacco, manca in molti malati affetti da neurite ottica ereditaria come ad esempio nei nostri malati. A noi pare perciò più prudente ora mettere da parte ogni conato (per quanto commendevole) di spiegazione della genesi del male, tanto più che il materiale clinico fino ad ora raccolto è certamente scarso.

---

(1) Daussat. *Etude sur la nevrite optique héréditaire* (Thèse de Lyon, 1893).
(2) Gowers. *Manual and atlas of med. Ophtalmosc.* London, Churcill, 1904, p. 283.

Non è a meravigliare che le vedute degli autori circa la patogenesi della malattia sieno quanto mai diverse, pensando che lo stesso reperto oftalmoscopico ha ricevuto interpretazioni quasi contradittorie. In verità il reperto oftalmoscopico è tutt'altro che uniforme per quanto concerne le alterazioni del disco ottico. Alcuni, come De Keersmacher, non hanno notato alcun scoloramento delle papille. Altri, come Leber, hanno assegnato i seguenti caratteri alla papilla della malattia in questione: scoloramento della parte esterna della papilla, più raramente in tutta la sua estensione, restringimento delle arterie, talvolta alone grigiastro nelle parti della retina prossime alla papilla, ed anche lieve iperemia vascolare. Anche noi non dobbiamo passare sotto silenzio il fatto su cui insiste Leber, cioè sullo scoloramento della metà nasale delle papille: fatto che ci colpì nell'esame oftalmoscopico del fratello 1° della coppia *A*.

Alexander (1) notò pure che in uno dei tre pazienti la colorazione rossastra della metà interna della papilla contrastava con lo scoloramento temporale.

Raymond vide in uno dei suoi casi che un'iperemia intensissima ha preceduto la fase di scoloramento della papilla. Egli parla, non di nevrite ottica, ma di atrofia, anzi insiste sul fatto che l'atrofia ereditaria dalle papille non si distingue dalla papilla tabica. Infatti i mutamenti di aspetto delle papille, che si rappresentano come caratteristica dell'atrofia tabica del nervo, sono lungi dall'essere costanti. Nei trattati la si segnala per l'aspetto grigio-bluastro, e per l'assottigliamento dei vasi centrali, che non potendo più essere seguìti nel loro decorso intrapapillare, sembrano come « appiccicati » sulla papilla. Ora, quando tutti questi caratteri si trovano realizzati in un caso di ambliopia tabica, ne risulta certo un aspetto speciale, facile a riconoscersi e a interpretarsi da un osservatore esperto. Ma ciò è difficile a verificarsi sempre, poichè, presi individualmente tutti i caratteri oftalmoscopici, riscontrati nei casi di neurite ottica ereditaria, si possono riscontrare nel casi di tabes e viceversa. Raymond anzi crede nella neurite ottica ereditaria il processo morboso a carico delle papille passi per tre fasi: una di iperemia; una fase di ischiemia, durante la quale la papilla si scolora nel suo segmento esterno prima e poi in tutta la sua estensione; poi una fase ultima, durante la quale la papilla è scolorata e presenta un riflesso ocraceo.

Koenig e Ricklin (2) hanno anch'essi ripudiato per la neurite ottica ereditaria il concetto di una neurite retrobulbare, basandosi sopra diversi criteri. Innanzi tutto, perchè i caratteri oftalmoscopici sono differenti nelle due categorie dei casi. Nella neurite retrobulbare acuta ereditaria le alterazioni pupillari sono presso che insignificanti sul principio, quantunque il disturbo della visione sia già al suo *maximum*. In altri termini, quando i malati vengono a lamentarsi di una diminuzione considerevole della loro vista, non si constatano delle

(1) Alexander. Klin. Monats. f. Augenheilk, 1874, p. 62.
(2) Raymond, loc. cit. (veggasi letteratura in fondo).

manifestazioni ben nette nel fondo degli occhi (talvolta i vasi sembrano un po' più ricchi di sangue). Invece nella neurite ottica retrobulbare ordinaria si trovano già alterazioni nettissime nel fondo degli occhi, quando i malati vengono a lamentarsi dell'indebolimento della loro facoltà visiva. Inoltre la evoluzione è differente nei due casi. Nei casi di neurite retrobulbare ordinaria, avvertono Koenig e Ricklin la guarigione può stabilirsi dopo qualche mese, e allora l'acuzie visiva ritorna a poco a poco normale, ovvero la cecità diventa assoluta e persiste indefinitamente. Invece nei casi di neurite ottica famigliare il disturbo della visione raggiunge subito il suo apogeo; esso è suscettibile in seguito di un certo miglioramento senza che si torni mai al ristabilimento nello stato normale. Infine la neurite retrobulbare si accompagna sempre al dolore alla pressione del globo oculare, ciò che manca sempre nella neurite retrobulbare ereditaria.

Noi non possiamo entrare nella spinosa questione alla quale abbiamo testè accennato; se cioè si tratti di atrofia ottica, ovvero di un processo neuritico. Certo i tre criteri messi in rilievo da Koenig e da Ricklin, dai quali emerge la differenza che passa fra la neurite ottica ereditaria (o famigliare), e la classica neurite ottica retrobulbare, ricevono la loro conferma completa dall'esame dei nostri casi. Difatti nessuno dei nostri malati si lamentò mai di dolori agli occhi; anche in essi (meno che in uno), il processo ha subìto un notevole miglioramento; infine nei due membri della coppia *B* il reperto oftalmoscopico è stato negativo, quando già il *visus* si era notevolmente abbassato o in uno o in ambedue gli occhi.

Prima di chiudere la nostra memoria, è necessario accennare ai criteri diagnostici dai quali il clinico deve farsi condurre, per interpretare correttamente il male.

Che talvolta sia irta di difficoltà la diagnosi differenziale con l'ambliopia da atrofia ottica tabica e con quella di neurite tossica (alcoolica o tabagica) non è chi nol veda. Noi qui riassumiamo i criteri che a questo proposito Raymond ha riassunto nelle sue lezioni. Circa l'ambliopia tabica, egli ricorda: 1° Che la tabe non è malattia famigliare; 2° Che l'ambliopia è insidiosa nel caso di tabe, si sviluppa in modo lento e progressivo ed è proporzionata al grado delle alterazioni oftalmoscopiche; laddove nella neurite ottica ereditaria sono frequentissime le remissioni, ed il processo non è mai nettamente unilaterale come talvolta nella tabes; 3° Nell'ambliopia tabica i risultati della perioptometria contrastano con quelli che si osservano nei casi di neurite ereditaria dell'ottico: infatti non si trova uno scotoma centrale, ma un ristringimento concentrico del campo visivo, a limiti più o meno regolari, constatabile solo in un'epoca in cui la visione è assai compromessa. Nella neurite ottica ereditaria accade proprio l'opposto; è la visione centrale che è colpita, mentre la visione periferica rimane incolume al momento dell'amaurosi; 4° I disturbi oculo-papillari che accompagnano (o precedono) l'ambliopia tabica, mancano in genere nella neurite ottica ereditaria; 5° L'ambliopia tabica

è preceduta sempre da altre manifestazioni del male (dolori folgoranti, abolizione dei riflessi achillei e dei rotulei, zone d' ipoestesie radicolari), sintomi mancanti nei malati affetti da neurite ottica ereditaria.

Per quanto concerne l'ambliopia nicotinica, osserveremo: 1° come questa abbia un'evoluzione essenzialmenle cronica e graduale; 2° come all'esame perimetrico si constata uno scotoma centrale solo per i colori; 3° come, la causa essendo l'intossicamento nicotinico, basti sopprimere l'abuso del tabacco perchè il disturbo scompaia.

Circa l'ambliopia alcoolica, anche questa ha un inizio insidioso; inoltre è raro che si traduca nel sintoma ambliopia e quasi sempre retrocede, abolendo l'uso alcoolico.

Malgrado i criteri testè esposti, non si può negare che talvolta la diagnosi differenziale possa incontrare difficoltà quasi insormontabili: alludiamo ai casi nei quali l'atrofia ottica famigliare colpisce un solo membro della famiglia o quando l'inizio accade negli altri membri a molti anni di distanza. Supponiamo, per esempio, che uno dei due fratelli della coppia *A* o della coppia *B* fosse stato colpito molto più tardi del rispettivo membro, ovvero supponiamo che un membro dell'una o dell'altra coppia fosse morto prima di essere attaccato dal male. Ognun vede come in questo caso presentandosi al medico o un fratello di una coppia o dell'altra affetti da atrofia neurite ottica ereditaria, ci si sarebbe trovati assai imbarazzati nel diagnostico, specialmente se i rispettivi malati avessero abusato di alcool o di nicotina. Così, ad esempio, noi abbiamo in cura un signore, non luetico, non alcoolista, nè fumatore, che di poco ha sorpassato la quarantina, il quale va soggetto da due anni a rari accessi epilettici classici. Il 25 ottobre 1907 si recò da uno di noi accusando grave diminuzione di vista all'occhio destro. La malattia aveva esordito circa venti giorni prima con un lieve annebbiamento, il quale era andato progredendo con grande rapidità fino ad abolire la funzionalità visiva. All'esame obiettivo si trovò la pupilla ampiamente dilatata, immobile agli stimoli luminosi più intensi; il fondo dell'occhio perfettamente normale, ma la funzione visiva era completamente abolita. Tre giorni dopo anche l'occhio sinistro cominciò ad annebbiarsi, ma qui lo scadimento funzionale ebbe decorso così rapido che in quattro giorni circa la funzione visiva restò, come nell'occhio destro, completamente abolita. Intanto il fondo dell'occhio era normale, la pupilla dilatata ed immobile.

Dopo un esame generale del sistema nervoso, il quale risultò (fatta eccezione della funzione oculare) completamente normale, ed un'accurata ispezione della cavità naso-faringea e dei frontali, etmoidali, mascellari, mediante la transilluminazione, che permisero di escludere lesioni organiche dei centri o fatti flogistici trasmessi al nervo ottico dalle regioni contigue, si formulò la diagnosi di neurite retrobulbare acuta bilaterale. Non fu possibile trovare in

un'intossicazione qualunque dell'organismo (alcool, tabacco, piombo, uricemia, diabete, albuminuria, ossaluria, ecc.) lo ragione della neurite retrobulbare. Si pensò anche ad una compressione sul chiasma da un tumore interessante ad esempio l'ipofisi, ma l'esame Röntgenscopico del cranio distrusse quest'ultima ipotesi. Fu eliminata facilmente anche la ipotesi di una sclerosi a piastre, perchè il decorso del disturbo vi fu e il reperto oftalmoscopico (e perimetrico) male si conciliavano con siffatte ipotesi. A nulla giovò pure un'intensa cura jodomercuriale. Dopo due mesi circa di una conveniente terapia (iniezioni di stricnina, di pilocarpina, bagni di luce alla Finsen, elettricità, ecc.), la funzionalità visiva cominciò a ristabilirsi nell'occhio destro, il primo colpito dalla malattia, nel modo seguente: sul principio debole sensibilità per la luce all'estrema periferia della retina verso l'ora serrata, diffusione poi di questa sensibilità a regioni più estese verso la zona maculare, ove però esiste ancora (gennaio 1908) uno scotoma assoluto e negativo che accenna a lenta ma progressiva sparizione. Con quest'occhio l'infermo può non soltanto condursi da solo, ma riconoscere i colori e leggere con qualche stento il n. 10 del libro di prova di Wecker. Nell'occhio sinistro, l'ultimo colpito, esiste appena una debole sensibilità periferica per la luce in modo debole ed incerto.

Qui adunque si ha a fare con un processo decorrente come « neurite ottica retrobulbare » ad inizio brusco, con evoluzione e con remissione almeno da un lato, proprio come si vede nella neurite ottica famigliare. E sarebbe ipotesi tutt'altro che ardita pensare che forse la medesima malattia potrebbe aver colpito anche i figli, ove ne avesse avuti.

## LETTERATURA.

### A) *Neurite ottica familiare.*


1864. Newmann. *Congenital blindness in two sisters.* Ophalm. Hosp. Rep. IV, p. 202, 204.
1865. Gräfe. *Progr. Amaurose unter der Form centr. Skotom,* ecc. Klin. Monats. für Augenheilk. II, S. 222-226.
1885. Holtz. *Drei Fälle von genuina Atrophia nerv. opticorum progressiva.* Inaug. Diss Greisswald.
1885. Story. *Hereditary Amaurosis.* Ophthalm. Review, p. 33.
1887. Gevers. *Zur Simptomat der eigentl. retrob. Neuritis.* Inaug. Diss.
1888. Browne. *Optic. atroph. in three brothers (smokers).* Transact of the ophthalm Soc. of the united Kingsdom. p. 190.
1890. Nicolai. *Eenige gevaller van Atrophia nervi optici,* ecc. Weekbl. van het Nederl. voor geneesk II, n. 13.
1893. Müller. *Genuine Atrophia des opt. bei drei Brüdern.* Klin. Monat. für Angenheilk, p. 26.
1896. Haufmann. *Nistagmus and optic atrophy in two brothers.* Lancet, Marz 7th.
1896 Ogilvie. *Transact. of the opthalm.* Soc. of the united Kingdom, 30 gennaio.
1897. Lor. *Un cas d'atrophie optic. famil.* Cercle méd. de Bruxelles. November.
1901. Asmus. *Famil. neuritis optica,* 6. Versaml. Rheinwestph. Augenärzte. Die optalmolog. Clinik V, p. 198.
1906. Gallemaerts. *Atrophie opt. héréd.* Policlinique X, n. 7.


### B) *Neurite ottica ereditaria pr. d.*


Cfr. Gräfe-Sämisch. Handbuch der ges. Augenheilk, p. 452.
1871. Leber. *Ueber hereditäre und kongenital angelegte Sehnervenleiden.* In Gräfe Archiv für Ophthalmologie XVII, Bd. 2, S. 249-291.

1872. LEBER. *Referat* in *Nagel's Jahresbericht* für 1871, S. 323.
1873. PROUFF. *Sur une forme d'atroph. papill.*, ecc. Thèse de Paris.
1877. LEBER. *Die Neuritis optica in Folge von Heredität und congenitaler Anlage.* Gräfe und Sämisch. Handbuch der Augenheilkunde. Bd. V, Kap. VIII, S. 824-828.
1878. PUFAHL. *Ueber hereditäre Amblyopie.* Berl. Klin. Wonchenschrift, 1876, n. 10.
1879. FUCHS. *Neuritis in Folge hereditärer Anlage.* Klin. Monatsblätter, S. 332.
1882-1884. NORRIS. *Hereditary atropy of the optic nerve.* Transact. of the americ. ophth. Soc. Boston.
1883. RAMPOLDI. *Amaurosi da atrofia in quattro generazioni.* Ann. d. Ottalm XII, S. 269.
DE KEERSMAECKER. *De l'atrophie axiale du nerf optique observée chez plusieurs membres d'une même famille.* Récueil d'ophthalmologie, S. 193.
1885. HOLZ. *Drei fälle von genuiner atrophia nervorum opticorum simplex progressiva bei Geschwistern.* Inaug. Diss. Greisswald.
1885. BROWN. *Optic. atrophy in three brothers (smokers).* Ibid. S. 235.
1888. HASWELL. *A case of ereditary amblyopia.* British. med. Journ. II, p. 1279.
1891. SYM. *Amaurosis hered.* Edinburgh med. Journal, juin.
1892. TAYLOR. *Hereditary optic atrophia.* Ophth. Review, p. 35.
1892. DESPAGNET. *De la nevrite optique héréditaire,* Recueil d'ophth., p. 387, e Annal. d'oculistique, 55, T. 107, S. 375.
SOMYA. *Ein Beitrag zur Kenntnis de hereditären retrobulbären Neuritis.* Klin. Monatsbläter, S 256.
1894. KÖNIG. *Atrophie héréditaire des nerfs optiques.* Annal. d'oc., 57, T. III, S. 447.
1895. WESTHOFF. *Hereditäre retrobulbäre neuritis optica.* Centralblatt für Augenheilkunde, S. 168.
1896. VELHAGEN. *Ueber hereditäre Sehnervenatrophie.* D. med. Wochenschrift, n. 52, S. 841.
1896. OGILVIE. *Optic nerve atrophy in three brothers.* Ophth. Review, p. 24.
1896. BATTEN. *Optic. nerve disease in a mother and three children.* Ibidem, p. 154.
1897. HIGIER. *Zur Klinik der familiären Optikusaffektionen.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkund, Bd. X, Heft 5 u. 6, S. 489.
1898. RAYMOND. *Atrophie hérédit. de la papille.* Leçons clin. sur les maladies du système nerveux. Paris, Doin, p. 398 e seg. Sono riferiti in queste lezioni anche i casi di GALEZOWSKY (1879) e di HEGGENS (1881), le memorie dei quali non ci è riuscito di trovare.

---

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

# Malattia di Friedreich in una bambina

## CONTRIBUTO CLINICO

del prof. CARLO A. CRISPOLTI, assistente nell'Istituto.

Benchè la letteratura medica sia ricca di accurate osservazioni cliniche riferentisi al gruppo delle così dette *atassie ereditarie,* che per il loro quadro sintomatico caratteristico e ben definito furono giustamente descritte come *malattia di Friedreich,* tuttavia ho creduto non priva di un certo interesse la pubblicazione ed illustrazione di un caso di malattia di Friedreich, che si riferisce ad una *bambina di due anni* e *9 mesi,* precipuamente sotto un duplice punto di vista: innanzi tutto per l'*inizio assai precoce della sindrome morbosa;* in secondo luogo per la *imponenza* e la *straordinaria chiarezza dei sintomi fondamentali* che la caratterizzano.

* * *

Al principio di questa memoria, sento il dovere di porgere vivissime grazie al grande e venerato maestro prof. Guido Baccelli, che mi fu guida preziosa nello studio del caso clinico.

## ISTORIA DEL CASO DA NOI STUDIATO.

E..... M....., di anni 2 e mesi 9, da Assisi (Perugia).

Antecedenti ereditari. — *Lato materno.* — L'avo materno è morto all'età di 68 anni per una grave affezione organica del sistema nervoso, che, stando a quanto ci viene riferito dai parenti, dovrebbe classificarsi nel gruppo delle *atassie locomotrici spinali* (*tabe?*); non sappiamo però con precisione, se nel gruppo delle atassie congenite od acquisite, giacchè la malattia si iniziò, sembra, dopo i 30 anni.

La nonna materna è morta all'età di 60 anni per cardiopatia. Non è possibile avere notizie più precise sul precedente suo stato: non sembra però che avesse sofferto disturbi a carico del sistema nervoso.

L'avo della piccola inferma era certamente un soggetto psicopatico; morì suicida, in un momento di esacerbazione della sua psicopatia, all'età di 44 anni.

La nonna della piccola inferma ha 55 anni, è sofferente per una cardiopatia: non ha mai avuto turbe nervose o mentali.

La madre è vivente e sana: non ha mai avuto malattie di carattere degne di nota, nè mai turbe nervose o mentali anche in lieve grado: due fratelli e due sorelle della medesima son vivi, sani e fino ad ora immuni da qualsiasi manifestazione morbosa nel dominio del sistema nervoso generale e dello psiche.

*Lato paterno.* — Nulla di speciale a carico degli avi paterni.

L'avo della piccola inferma fino dalla giovane età fu gottoso; morì a 70 anni per complicazioni insorte in seguito a litiasi renale e vescicale.

La nonna della nostra inferma è morta all'età di 59 anni, per un cancro dell'utero.

Il padre è sano; non è alcoolista, non è luetico, nè mai ebbe alcuna malattia di carattere, nè turbe nervose o mentali di qualsiasi genere: un fratello è morto all'età di 29 anni per penfigo volgare, ma non aveva mai in precedenza patito alcuna malattia di carattere, nè turbe nervose o mentali di qualsiasi genere; una sorella è vivente, gode ed ha sempre goduto buona salute, nè ha mai presentato alcun perturbamento anche lieve a carico del sistema nervoso.

I genitori non sono consanguinei.

*Fratelli e sorelle della piccola inferma.* — La madre ha avuto 5 gravidanze.

*1ª gravidanza.* — Un bambino nato a termine: era irascibile, irrequieto, impulsivo ed a 6 anni appena, già parlava di suicidarsi per un nonnulla, per la più piccola contrarietà che incontrava in famiglia; è morto all'età di 7 anni e mezzo in seguito ad una osteo-mielite acuta. Stando a quanto riferiscono i parenti, durante la sua breve esistenza non ha presentato mai disturbi a carico della motilità, nè della statica, nè dell'andatura.

*2ª gravidanza.* — Un bambino nato a termine: ha presentemente 6 anni, gode buona salute, non ha mai avuto malattie di carattere; è calmo e docile, forse non troppo intelligente; però non ha mai presentato turbe nervose di qualsiasi genere.

*3ª gravidanza.* — Aborto al 1° mese.

*4ª gravidanza.* — Una bambina nata a termine, ed è quella che è *oggetto della nostra osservazione.*

*5ª gravidanza.* — Un bambino nato a termine: ha presentemente 17 mesi, gode buona salute, cresce regolarmente non presenta nè ha mai presentato alcun disturbo a carico del sistema nervoso; è di intelligenza vivace e non presenta alcuna nota degenerativa.

E....., la nostra piccola inferma, è nata a termine e da parto normale; appena nata pesava 2 chilogrammi.

Fu affidata alle cure di una nutrice mercenaria, che ebbe latte sano ed abbondante fino a che la bambina raggiunse i 9 mesi di età quando essendo notevolmente diminuita la secrezione lattea, si pensò di ricorrere ad una seconda nutrice, che continuò ad allattarla fino al 12° mese di età. La bambina fino al 4° mese è cresciuta poco, e fu sempre poco nutrita nello sviluppo generale. La dentizione cominciò al 7° mese e procedette regolarmente. Dopo il 4° mese, lo sviluppo della bambina proseguì meglio e così gradatamente fino al 12° mese, quando venne svezzata: fino a quell'epoca non aveva mai sofferto febbri, nè turbe intestinali, nè convulsioni, tranne la rosolia, che fu sopportata all'8° mese di età benissimo e che non lasciò alcun reliquato. Non appena svezzata, la bambina cominciò lentamente a deperire nelle condizioni generali; tuttavia, benchè non fosse, come lo era precedentemente, ben nutrita, cominciava a reggersi bene su i piedi, non già da sola, ma se sorretta per una sola manina ed anche se si poggiava da sola con le mani ad un divano o semplicemente al muro; nè presentava allora certamente alcun disturbo sia dell'equilibrio, sia della deambulazione, nessuna oscillazione cioè in alcun segmento del corpo tanto nella statica quanto nella deambulazione; anzi la bambina progrediva ogni giorno sempre di più, al punto che al 13° mese era in grado di fare tutto il giro di una parete di una camera da sola, poggiando semplicemente una mano alla parete stessa, e di andare da un punto ad un altro della stanza passando con le mani da un divano, da un mobile all'altro, senza mai presentare sia nella statica, come nella deambulazione, come pure nei movimenti volontarî delle mani alcun visibile disturbo, alcuna oscillazione o scossa.

*Verso il 14° mese,* i parenti si avvidero di un certo cambiamento nella bambina, la quale non voleva più reggersi da sola in piedi, voleva sempre essere sorretta per le mani e piangeva quando la si lasciava sola. Questo fatto impressionò moltissimo la madre, che credette lì per lì, come poi ha sempre creduto, che la piccola bambina avesse avuto una paura per un maltrattamento subìto da una domestica.

Intanto, a poco a poco, i parenti notarono che la bambina aveva ogni dì maggiore incertezza e timore nel reggersi in piedi, al punto che non amava più, come per il passato, di stare in piedi da sola, sorreggendosi ai divani, ai mobili e tanto meno alle pareti di una camera; anzi non voleva assolutamente star sola in piedi, voleva esser sorretta per le manine, piangeva se non le si davano, perchè (almeno così la madre comprendeva dalle prime parole che la bambina profferiva) diceva *di aver paura di cadere.* Ciò non ostante, se sorretta per una manina camminava volontieri, ma non più speditamente come prima. L'andatura era incerta, oscillante e spesso a tale punto, che i parenti cominciavano ad impensierirsi, per quanto sulle prime ritenevano che i disturbi della deambulazione fossero in rapporto con una debolezza generale del sistema nervoso, come infatti opinavano anche i medici curanti; per cui cercavano di farla stare il meno possibile nella posizione eretta sui piedi e di farla camminare raramente.

Intanto cominciava a dire le prime parole; queste però apparvero ben presto con *una cadenza speciale,* striscianti, monotone, molto più che nei bambini di quella età ed erano profferite *con una speciale lentezza*; ciò valse mag-

giormente ad accreditare l'idea che si trattasse di un indebolimento del sistema nervoso generale, per cui si cercò di combatterlo con le emulsioni di olio di fegato di merluzzo e con una nutrizione corroborante e sana. La bambina però non migliorava affatto dei suddetti disturbi, mentre la nutrizione generale si faceva migliore e l'intelligenza si sviluppava normalmente; ed infatti era vivace, aveva buona memoria e normale affettività per i suoi cari e prendeva interesse notevole per tutto ciò che la circondava, dei giocattoli che le si mostravano e dei piccoli divertimenti che le si procuravano.

In quell'epoca, cioè verso il 15° mese di età, cominciò ad andare soggetta, di tanto in tanto, a febbri elevate che insorgevano bruscamente e che duravano 1, 2, 3 giorni al massimo e che furono dai medici curanti attribuite a turbe intestinali da dentizione. Nonostante tali attacchi febbrili, che si continuarono con gli stessi caratteri fino al 18° mese, ripetendosi a periodi di tempo più o meno lunghi, di una o più settimane, la bambina guadagnò moltissimo nella nutrizione generale, mentre non migliorò dei disturbi della statica e della deambulazione sopra descritti; questi anzi si accentuarono lentamente sì, ma gradatamente, e comparvero inoltre nuovi ed importanti fenomeni nel dominio del sistema nervoso.

Infatti la bambina non voleva reggersi più su i piedi da sè, non solo sorreggendosi su di un divano, ma nemmeno se sorretta per una sola manina; preferiva stare seduta ed anche seduta voleva essere sorretta, perchè diceva e dimostrava di avere una grande paura di cadere e si reggeva sui piedi unicamente se sorretta per ambo le mani o per le braccia; anche quando si trovava eretta sui piedi con l'aiuto testè descritto, fu cominciato a notare dai parenti che *gli arti* non stavano fermi, ma compivano *frequenti e marcate oscillazioni*, per cui anche il tronco ed il capo oscillavano. *La deambulazione* non solo era incerta ma decisamente *oscillante* e nell'atto del camminare il tronco, la testa ed in seguito anche gli arti superiori, erano in preda a vive oscillazioni, più o meno ampie, ora più ora meno spiccate e la bambina non voleva più camminare, diceva piangendo di aver paura di cadere, dimostrava chiaramente di non sentirsi sicura sulle gambe. Tutto ciò contrastava con il progredire dell'età e con lo stato generale della nutrizione, che era abbastanza soddisfacente. Sul finire del 15° mese di età e sull'inizio del 16° mese, i genitori notarono che al mattino la bambina, appena destata, quando, ad esempio, prendeva con le mani un oggetto, o portava alla bocca un cucchiaio, un piccolo bicchiere, ecc. . . . le mani erano in preda ad oscillazioni, ad un tremore grossolano, anche quando la piccina teneva la posizione seduta sul letto o su di una apposita sedia da bambini. Questi disturbi nei movimenti volontari degli arti superiori, si andarono accentuando al punto che la bambina non riusciva più a mangiare da sè; anche il capo ed il tronco presentavano identiche oscillazioni: insieme i disturbi a carico della statica e della deambulazione andavano ogni dì accentuandosi. E' degno di nota che i disturbi a carico dei movimenti volontari testè descritti, erano più spiccati ed intensi nelle prime ore del mattino, mentre nel corso della giornata si facevano sensibilmente meno evidenti, pur persistendo.

Parimenti i disturbi della statica e della deambulazione, subivano nelle ore della sera una sensibile remissione. Intanto anche il disturbo della parola si era fatto più spiccato; la parola era lenta, strisciante.

Al 19° mese di età, la bambina venne condotta al mare. Al mare per la durata di circa 4 giorni ebbe febbri, interpretate anche questa volta come dipendenti da turbe intestinali da dentizione, dopo le quali si notò un notevole peggioramento nei disturbi tutti a carico del sistema nervoso testè descritti.

La bambina durante la notte voleva stare, anche nel sonno, sempre con

le sue mani attorno al collo della madre, perchè diceva di avere paura di cadere; al mattino, quando si destava, riusciva con difficoltà a mettersi seduta; durante le manovre che faceva per prendere questa posizione, tutta la persona, gli arti inferiori, i superiori, il tronco, il capo, erano in preda ad oscillazioni. I disturbi poi a carico degli arti superiori nei movimenti volontarii si facevano sempre più marcati e sempre più intensi nelle ore del mattino, che non nelle ore della sera; nel riposo assoluto, così quando la bambina giaceva supina sul letto, non esistevano scosse di qualsiasi genere nè agli arti, nè al tronco, nè al capo; queste si manifestavano solo nei movimenti volontarii e nello stare in piedi. La bambina non voleva più reggersi sui piedi anche se sorretta; la deambulazione era sempre più incerta, oscillante; anche la forza agli arti inferiori era alquanto diminuita in confronto del passato.

Il disturbo della parola era più marcato ed anche le condizioni generali nel complesso subirono un cambiamento notevole; la bambina era deperita alquanto, era più denutrita: l'intelligenza al contrario procedeva benissimo, la memoria ottima.

Nel novembre 1906, fece una cura arsenicale ed applicazioni fredde (doccie) lungo la colonna vertebrale; migliorò dopo un mese di cura nelle condizioni fisiche; non così nelle condizioni del sistema nervoso, che anzi peggiorarono alquanto e così lentamente fino al giorno in cui la osservammo per la prima volta (28 febbraio 1907).

E' degno di nota, che la bambina non si è mai lagnata di cefalea, nè di dolori di qualsiasi genere, nè di alcun disturbo a carico della sensibilità generale. L'appetito sempre buono e così le funzioni gastro-intestinali. Mai disturbi da parte della vescica e del retto.

## ESAME OBIETTIVO.

Bambina di gracile costituzione, con sviluppo scheletrico regolare. Nulla di speciale all'*esame antropologico*. Cute di colorito roseo-bruno; capelli castani-scuri, ricciuti, abbastanza folti. Iridi castane-scure: sopracciglia e ciglia bene sviluppate. Cranio ben conformato. Nessuna anomalia a carico dell'orecchio, naso, bocca. Arcate dentarie normali.

Dentatura sana e completa. I denti non presentano nessuna speciale alterazione od anomalia.

Nulla a carico delle ossa lunghe sia agli arti superiori, sia agli arti inferiori.

Nulla a carico del sistema glandolare linfatico.

P. 80-86 al m[1]: R. 24. Temperatura normale.

Nulla di speciale a carico dei visceri interni toraco-addominali.

*Esame del sistema nervoso.* — A prima vista, ci colpisce la deficiente nutrizione delle masse muscolari degli arti, le quali tutte appaiono ipotrofiche, mentre lo stato di nutrizione della cute e del pannicolo adiposo è buono.

La bambina dimostra una vivace intelligenza; s'interessa alle cose che vede ed agli oggetti che le si mostrano; comprende tutto, risponde con prontezza alle domande. La parola è spiccatamente lenta, monotona, strisciante, stentata, scandita. Pronuncia però bene e chiare le singole sillabe, tanto per le vocali, quanto per le consonanti.

*Capo.* — La bambina ha tendenza di tenere il capo flesso (Vedi fig. I), qualunque sia la posizione nella quale si trovi con la persona.

Se la bambina sta in posizione supina sul letto di osservazione, indifferente, ferma, senza compiere alcun movimento, senza guardare o fissare un oggetto, non si scorge alcun movimento abnorme del capo: però se si mette in posizione seduta e le si fa fissare lo sguardo, o se parlando con altri ri-

chiama e fissa la sua attenzione sopra a qualche oggetto, sia questo il viso dell' osservatore, si notano oscillazioni del capo manifeste e frequenti, irregolari, ora più ora meno ampie, che a volte sono molto intense, sì da rivestire il carattere di un tremore a scosse molto grossolano.

Mentre il capo è in preda alle oscillazioni testè descritte, anche le spalle, gli arti superiori, il tronco e gli arti inferiori (se questi tengono la posizione pendente) sono animati dalle stesse oscillazioni. La bambina compie insomma con tutta la persona una serie di oscillazioni irregolari, che si possono paragonare a quei movimenti che eseguirebbe un equilibrista con il capo, con gli arti, con il tronco, se cercasse di stare in equilibrio sopra un filo di ferro tenendo la

FIG. I. — Istantanea presa nella deambulazione, mentre la bambina è sorretta per le braccia da ambo i lati. La figura lascia vedere: l'atteggiamento speciale dell'a., che tiene la posizione curva in avanti con il capo flesso, gli arti inferiori iperestesi, e l'incrociamento dei piedi con il piede destro iperesteso.
L'atteggiamento speciale nella forma delle mani, si vede meglio nella fig. II.

posizione seduta. Dette oscillazioni sono ancora più manifeste quando s'inviti la piccina a prendere la posizione seduta, mentre tiene la posizione supina sul letto di osservazione; e non tutte le volte riesce a prenderla non ostante la sua buona volontà, tale è il disordine dei movimenti e l'intensità delle oscillazioni.

Non si nota asimmetria della faccia; l'apertura palpebrale è normale da ambo i lati ed uguale. I globi oculari non sono sporgenti; così pure i movimenti delle palpebre sono normali. Invitando la bambina a chiudere gli occhi, si nota un tremore delle palpebre.

I movimenti dei globi oculari sono conservati e normali. Mentre si invita la piccina a fare uno sforzo per guardare da un lato o dall'altro, si riesce a scorgere dei movimenti nistagmiformi dei globi oculari, ora più ora meno marcati, sempre in senso trasversale, orizzontale (nistagmo trasversale).

Le pupille, di media ampiezza, sono uguali: reagiscono prontamente alla luce e al dolore, nonchè alla convergenza ed alla accomodazione.

La lingua è protusa bene dalla cavità buccale; tutti i suoi varii movimenti sono possibili e normali; quando la si fa protundere. presenta un tremore fine, ben evidente. Nulla a carico del velopendolo. Masticazione e deglutizione buone. Nessun disturbo a carico della sensibilità generale del capo.

*Collo.* — Stato di nutrizione dei muscoli del collo, deficiente. Nel riposo non presenta nulla di speciale. Vi si notano oscillazioni, tutte le volte che queste si producono a carico del capo, del tronco e degli arti, per quelle speciali ragioni che abbiamo in parte enumerate e che in appresso meglio vedremo.

*Tronco.* — Non esiste deviazione alcuna della colonna vertebrale; però, nelle varie posizioni della piccola inferma, specialmente quando sta in piedi, essa tiene sempre la posizione curva in avanti con la testa flessa, per cui la colonna vertebrale presenta un lieve incurvamento cervico-dorsale, che è però riducibile passivamente ed anche attivamente; in questo ultimo caso più facilmente nella posizione supina. Per quanto si riferisce alle oscillazioni che presenta il tronco nella posizione seduta od eretta della bambina e nella deambulazione, valga quanto si è detto testè e quanto diremo in seguito.

Nessuna alterazione della sensibilità generale. Non dolore alla pressione esercitata in corrispondenza del plesso cervicale e brachiale, e lungo i varii segmenti della colonna vertebrale.

I riflessi addominali sono aboliti.

*Arti superiori.* — Le masse muscolari appaiono poco sviluppate ed ipotrofiche, specialmente quelle delle regioni estensorie dell'avambraccio dell'un lato e dell'altro. Nel riposo non si notano movimenti coreiformi, nè atetosiformi; nessun tic. Non scosse fibrillari. I movimenti passivi sono tutti possibili e fanno apprezzare una marcataipotonia.

I movimenti attivi, compresi quelli fini della mano e delle dita, sono possibili tutti, ma non normali. Infatti non riesce a portare un cucchiaio da tavola alla bocca, senza rovesciarne gran parte del contenuto, nè a guardarsi con un piccolo specchio circolare, tenuto tra le mani, giacchè le mani, il capo, il tronco, compiono così intense oscillazioni da esserle impossibile, perfino per un istante, di tenere fisso lo sguardo su di esso. Se mentre sta seduta, si invita a sollevare ambo le mani, ne solleva una solamente; ed il tronco, il capo, gli arti superiori tutti, sono in preda ad oscillazioni più o meno ampie, le quali poi divengono addirittura intense, se per un istante si riesce con un qualunque artificio a farle sollevare l'altra mano e togliere così l'unico punto fisso d'appoggio.

Nel riposo assoluto, quale si può ottenere nella posizione supina, l'ipotonia appare notevole e la mano, sia da un lato come dall'altro, assume una posizione speciale, (vedi fi. II.) per cui le prime falangi delle dita appaiono in estensione dorsale e le falangine e le falangette delle ultime quattro dita, compresa la falangina del pollice, in flessione palmare, posizione questa che ricorda molto da vicino la mano ad artiglio, la quale nel caso speciale fa subito pensare che esista una maggior tonicità nei muscoli flessori della mano ed una ipotonia assai marcata nei muscoli interossei. Di più la mano sì di un lato che dell'altro, si presenta incavata leggermente nella faccia palmare, ma assai più che in condizioni normali.

I riflessi tendinei sono tutti aboliti.

Se si invita la piccina a stringere con ambo le mani separatamente, si nota che la stretta, tenuto conto della età, è sufficientemente conservata; per cui si può dire che la forza muscolare agli arti superiori, è solo lievemente diminuita.

Non si riesce ad apprezzare alcun disturbo della sensibilità generale tattile, termica ed alle punture. Non esiste dolore alla pressione esercitata sui varii tronchi nervosi, sia del braccio, come dell'avambraccio e della mano da ambo i lati. Nè la bambina si lagna di dolori spontanei.

La ricerca delle altre qualità della sensibilità (sensibilità di località o senso dello spazio, senso di pressione, senso stereognostico, senso muscolare e senso di posizione degli arti) riesce naturalmente infruttuosa, data l'età della piccola inferma; per cui crediamo coscienzioso non riferirne i risultati, essendo questi molto incerti e contradittorii.

*Arti inferiori.* — Le masse muscolari sono poco sviluppate ed appaiono ipotrofiche, segnatamente quelle della superficie anteriore della gamba da ambo i lati e marcatamente ipotoniche: durante il riposo non vi si nota alcuna alterazione nel campo della motilità; non movimenti coreiformi, nè atetosiformi; nessun tic; non scosse fibrillari.

I movimenti passivi sono tutti possibili: durante la loro ricerca, l'ipotonia appare marcata da ambo i lati, e facendo il confronto, risulta più spiccata per gli arti inferiori che per gli arti superiori.

FIG. II. — Istantanea presa mentre la bambina sta seduta sul letto di osservazione, sorretta da ambo i lati per le braccia, onde rendere meno intense le oscillazioni del capo e del tronco. La mano destra, meglio della sinistra (che non è venuta bene in foco), lascia vedere assai chiaramente il caratteristico atteggiamento della *mano ad artiglio*.

Cercando di stabilire il grado di conservazione della forza muscolare, questa appare solo lievemente diminuita *in toto*, ma in maniera assai più sensibile a carico dei muscoli estensori della gamba.

I piedi, durante il riposo, non presentano una posizione, un atteggiamento normale; sono bensì sempre iperestesi, nel senso che il tarso ed il metatarso appaiono in estensione esagerata e le ultime quattro dita esse pure iperestese; talune volte le falangette appaiono leggermente flesse sulla pianta; la volta del piede non è incavata nè da un lato, nè dall'altro: per cui si apprezza chiaramente una maggiore tonicità nei muscoli flessori della gamba e del piede da ambo i lati.

I movimenti attivi, compresi quelli fini del piede e delle dita del piede, da ambo i lati, sono possibili e normali. Abbiamo già detto che se, mentre la bambina tiene la posizione seduta con le gambe pendenti sulla sponda del letto, si invita a compiere con il tronco un movimento qualsiasi o a sollevare in alto una mano ed anche meglio a sollevarle entrambe, gli arti inferiori, i superiori, il tronco, il collo e la testa, presentano oscillazioni manifeste, marcate, ora più ora meno ampie, quali furono testè descritte, ed assolutamenteinvolontarie.

Se si invita a toccare con il tallone di un lato un punto fisso qualsiasi, così il ginocchio dell'altro lato, appare assai evidente l'atassia.

*Riflessi rotulei* ed *achillei*, aboliti da ambo i lati: a sinistra esiste il *riflesso plantare;* a destra non sicuro, per lo meno non costante il Babinscky.

Facendo stare distesa sul suolo la piccola inferma ed invitandola ad alzarsi in piedi, non vi riesce; solo riesce a stento, con grave difficoltà, a mettersi seduta. Nemmeno dalla posizione seduta, riesce ad alzarsi in piedi, se non è sorretta per le braccia. Durante tali manovre per alzarsi, tutta la persona, il tronco, la testa, gli arti, segnatamente gli arti superiori, presentano uno spiccato disordine ed oscillazioni nei movimenti.

Se si invita la piccina a camminare, si nota subito la assoluta impossibilità a reggersi in piedi da sola; se anche la si lascia per un istante, barcolla e cade subito. Se invece si sorregge e si cerca di farla stare in posizione eretta, il tronco si flette e si curva in avanti (Vedi fig. I), la testa lo segue in questo atteggiamento, le gambe sono iperestese per modo che si ha l'incurvamento del ginocchio all'indietro, cioè con concavità anteriore, le piante dei piedi sono sporte in avanti e tutta la persona presenta oscillazioni marcatissime ora più ora meno ampie, più marcate agli arti inferiori. Invitandola a fare dei passi, avanza gli arti solo se sorretta per ambo le braccia (Vedi fig. I); durante la deambulazione, appare più manifesto sia l'incurvamento in avanti del tronco e la flessione in avanti del capo, come l'estensione forzata ed esagerata degli arti inferiori, per cui essi sono incurvati con la convessità posteriore; l'andatura è incerta, esitante, oscillante ed estremamente atassica; insieme anche il tronco, gli arti superiori ed il capo, presentano marcate oscillazioni, per cui, ci sia permesso il paragone, la inferma, benchè sorretta per ambo le braccia, sembra una equilibrista all'inizio dei suoi esercizi.

Durante la deambulazione come l'abbiamo descritta, i piedi sono lanciati in avanti, spesse volte incrociati (Vedi fig. I), mentre il tallone urta violentemente contro il terreno. Spesso i piedi assumono la posizione così detta falciante. Se si cerca di far stare in piedi la piccina, mentre sta appoggiata con ambo le mani su di una sedia, si notano le più volte descritte oscillazioni del capo, del tronco, delle gambe e anche più manifeste degli arti superiori; dopo qualche secondo, piangendo e dimostrando grande paura di cadere, chiede l'aiuto della mamma perchè la sorregga.

Non si riesce ad apprezzare alcun disturbo della sensibilità generale tattile, termica ed alle punture. Non si provoca dolore alla pressione esercitata sui varii tronchi nervosi sia della coscia, come della gamba e del piede da ambo i lati. La bambina non si lagna di dolori spontanei.

La ricerca delle altre qualità della sensibilità, come per gli arti superiori, per le medesime ragioni sopra citate, riesce infruttuosa.

Nessun disturbo a carico della vescica, delle funzioni urinarie e del retto.

*Sensibilità specifica: Udito, gusto* ed *olfatto*, sembrano integri.

*Vista.* — Riferiamo per intero il risultato dell'esame obiettivo, gentilmente favoritoci dagli egregi colleghi della Regia Clinica Oculistica.

« All'esame obiettivo, si nota che le pupille reagiscono prontamente agli stimoli luminosi, nonchè alla convergenza ed alla accomodazione.

All'esame oftalmoscopico, si osserva che le papille ottiche hanno margini ben distinti; il calibro dei vasi arteriosi e venosi è normale; soltanto si nota un pallore della metà esterna (temporale), un po' più accentuato che allo stato normale. Niente altro di notevole.

Non è possibile l'esame dell'acutezza visiva, nè del campo visivo, giacchè si richiede per questi esami una intelligenza non compatibile con l'età della piccola inferma.

Non sembra, ad ogni modo, che esista alcun disturbo anche a carico della vista ».

*Esame delle urine.* — Negativo.

*Esame elettrico.* — Nei muscoli estensori dell'avambraccio, da ambo i lati, si trova una diminuzione della eccitabilità faradica; di più, allo stimolo galvanico, oltre una diminuzione della eccitabilità galvanica, si ha che il tipo della contrazione è un po' meno pronto e rapido che in condizioni normali, cioè a dire essa è un po' lenta: però la contrazione alla chiusura del catode non è modificata, è più intensa infatti che alla chiusura dell'anode (*reazione degenerativa parziale*).

Nei muscoli interossei della mano, si ha diminuzione della eccitabilità faradica e galvanica; contrazione lenta; contrazione alla chiusura del catode uguale alla contrazione che si ha alla chiusura dell'anode, cioè KSZ = ASZ, (*reazione degenerativa*).

Nei muscoli estensori della gamba bilateralmente si hanno i seguenti dati: eccitabilità faradica notevolmente diminuita, in alcuni punti spenta; eccitabilità galvanica tarda, con contrazione un po' lenta, ed alla chiusura dell'anode, maggiore che alla chiusura del catode, cioè ASZ > KSZ (*reazione degenerativa*).

## CONSIDERAZIONI CLINICHE SUL NOSTRO CASO.

Il caso che è oggetto del nostro studio, offre interesse, per la età in cui la malattia si è iniziata, per la intensità dei sintomi che la caratterizzano e per la presenza di alcuni fatti singolari che emergono dallo studio della complessa sindrome morbosa.

Risulta dall'anamnesi, che la malattia iniziò verso il 14° mese di vita, con un disturbo, da principio lieve, a carico degli arti inferiori, che si manifestò precisamente nell'andatura (*atassia*); infatti fu appunto in quell'epoca, che i genitori avevano notato un certo cambiamento nella statica e nella deambulazione della bambina, la quale non voleva più reggersi da sola in piedi, voleva essere sempre sorretta per le mani, e piangeva quando la si lasciava sola. Di lì a poco fu notato, che ogni dì maggiormente aumentavano nella piccina l'incertezza ed il timore di reggersi in piedi; fatti questi che non aveva mai avuto in precedenza; mentre cominciarono a manifestarsi le alterazioni caratteristiche della parola, fino a che in breve si stabilì lentamente sì, ma gradatamente, il quadro sintomatico imponente, spiccato, testè riferito.

Cause speciali della malattia non ne rinvenimmo.

Gli attacchi febbrili di cui parlammo, avranno potuto tutto al più influire sinistramente sullo stato generale della piccola inferma, ed accelerare la comparsa di alcuni sintomi, od aggravarne altri.

E' dunque un caso indubbio di malattia congenita estrinsecatasi clinicamente nei primi mesi della vita, e precisamente a poco più di un anno (14° mese) con decorso lento, ma certamente progressivo.

*
* *

Mi sia permesso di raggruppare i sintomi osservati.

Essi sono:

1° « Atassia spiccata agli arti superiori, agli inferiori, al tronco, al capo, a tutta la persona, più marcata però agli arti superiori, che si manifesta; non

solo in tutti i movimenti volontarï (*atassia dinamica*) e quindi nella deambulazione, nei singoli movimenti degli arti superiori, del tronco, del capo, degli arti inferiori, perfino nei movimenti dei globi oculari (*nistagmo*) e nei movimenti necessari per l'articolazione e fonazione delle parole (*scandimento*), ma anche nella statica (*atassia statica*); *atassia del tipo cerebello-spinale,* ma prevalentemente cerebellare, che si è iniziata negli arti inferiori, e si è poi estesa agli arti superiori ed anche ai muscoli del tronco, del collo e della nuca.

2° « *Assenza di movimenti involontarï* durante il riposo (coreici, coreiformi, atetosici, atetosiformi, clonici, tic, ecc. ecc.).

3° « *Ipotonia di tutti i muscoli,* prevalente nei muscoli del collo e nella musculatura delle regioni estensorie degli arti, tanto dei superiori che degli inferiori, congiunta ad un certo grado di debolezza della forza muscolare, più manifesta negli arti inferiori.

4° « Atteggiamento speciale del capo (*flessione del capo*) *e della colonna vertebrale,* con lieve *incurvamento cervico-dorsale* di questa.

5° « *Abolizione dei riflessi tendinei* tanto agli arti superiori, come agli inferiori: abolizione dei riflessi cutanei, escluso il riflesso plantare di sinistra, con presenza poco sicura o costante, almeno per ora, della risposta estensoria dell'alluce di destra (*fenomeno di Babinscky*).

6° « Movimenti nistagmiformi in senso trasversale, orizzontale, dei globi oculari (*nistagmo*), senza paralisi o paresi della musculatura esterna dell'occhio, con vista sana.

7° « Conservazione del riflesso pupillare agli stimoli luminosi, al dolore, alla convergenza ed alla accomodazione.

8° « Disturbi speciali della parola (*parola lenta, monotona, scandita*).

9° « Alterazioni speciali nello atteggiamento dei piedi, che consiste in una *esagerata iperestensione dei piedi e delle dita,* talune volte con flessione plantare delle falangette: alterazioni eziandio nello atteggiamento delle mani, che ricorda quello della così detta *mano ad artiglio,* le quali sono leggermente incavate nella faccia palmare.

10° « Alterazioni trofiche in determinati muscoli dell'avambraccio, della mano e della gamba, rilevabili con l'esame elettrico (*reazione degenerativa*).

11° « Assenza di dolori e di qualsiasi disturbo della sensibilità generale e dei sensi specifici.

12° « Integrità della funzione della vescica e del retto.

13° « Normale sviluppo della intelligenza ».

Accanto a tali caratteri clinici della sindrome morbosa, stanno due caratteri anamnestici precedentemente rilevati e dei quali abbiamo tenuto poco sopra parola, e cioè:

1° *Inizio assai precoce della malattia* (verso il 14° mese di vita).

2° *Sindrome con indubbio decorso progressivo e relativamente rapido.*

* * *

Si sa, e ciò è consacrato in tutti i trattati di neuropatologia moderni, che *l'atassia ereditaria* (e con questa denominazione intendiamo di comprendere

quelle speciali malattie congenite del sistema nervoso, nelle quali l'elemento ereditario è generalmente palese e l'individuo nasce con una disposizione congenita ad ammalare di certi sistemi di fibre nervose dell'asse cerebro-spinale) è caratteristica di speciali forme morbose, al presente nettamente definite, individualizzate e tra di loro distinte, sia dal lato clinico come dal lato anatomo-patologico, cioè a dire; della cosidetta paraplegia atassica ereditaria, della atassia ereditaria giovanile o malattia di Friedreich e della atassia ereditaria cerebellare o *hérédo-ataxie cérébelleuse* di Nonne-Marie. In queste malattie appunto, per ciascuna delle quali è riconosciuta ed ammessa da quasi tutti gli autori l'autonomia clinica, l'atassia è il fenomeno fondamentale, potremmo dire quegli che è a capo di tutto il corteo sintomatico; ma evidentemente esistono speciali caratteri clinici ben definiti, che trovano riscontro in speciali caratteri anatomo-patologici, per i quali si è autorizzati a giungere al giudizio diagnostico differenziale.

Orbene, per il caso speciale nostro possiamo subito escludere la prima delle surricordate forme morbose, cioè la paraplegia atassica ereditaria, la di cui autonomia clinica dalla cosidetta atassia di Friedreich, ammessa del resto dalla maggior parte degli autori, è stata anche recentemente sostenuta da Thomson con indiscutibili argomentazioni cliniche ed anatomo-patologiche; giacchè a parte il fatto, che in questa forma morbosa l'atassia va congiunta alla paraplegia, cioè a dire ad una paresi o ad una vera paralisi degli arti inferiori, che nel nostro caso fa assolutamente difetto, tra le moltissime considerazioni che parlano contro questa entità clinica, meritano particolare valore due fatti clinici che le sono proprii cioè a dire l'ipertonia, che raggiunge spesso il grado di un vero e proprio spasmo, e l'esagerazione dei riflessi tendinei; fatti questi che nel nostro caso fanno assolutamente difetto, avendosi anzi i fenomeni opposti, cioè a dire una marcata ipotonia e l'abolizione assoluta, completa, di tutti i riflessi tendinei.

Per cui la *diagnosi differenziale* deve necessariamente aggirarsi tra la così detta *malattia di Nonne-P. Marie* e la *malattia di Friedreich.*

***

E' noto come, dopo gli interessantissimi studi di Marie (il quale nei suoi lavori riferisce i casi descritti da Nonne per il primo, onde la denominazione di malattia di Nonne-Marie), si ammetta la esistenza di una forma morbosa speciale, cui egli diede il nome di *hérédo-ataxie cérébelleuse* e che comunemente si chiama *atassia ereditaria cerebellare,* ben definita clinicamente che merita di essere nettamente distinta dalla malattia di Friedreich, per i suoi caratteri clinici ed anatomo-patologici. Infatti varii autori, tra i quali citiamo Londe, Miura, Rossolino, Heveroch, Spiller, Nonne, Oppenheim, Strümpell, ecc. ecc., con accurati e severi studi clinici ed anatomo-patologici, hanno recentemente confermato l'opinione già espressa da Marie, contrariamente a quella di pochi, tra i quali Lenoble, Aubineau, Margulies, Seiffer, Cerletti e Perusini, ecc. ecc., i quali opinano non essere nè giusto nè conveniente dividere le due forme

cliniche in parola, e vorrebbero invece che si adottasse la denominazione genuina di atassia ereditaria, tipo Friedreich o spinale quando i segni clinici depongono piuttosto per una lesione spinale, tipo Marie o cerebellare quando i segni clinici depongono per una lesione cerebellare; giacchè secondo questi ultimi autori, non si potrebbe mai asserire quando sia colpito esclusivamente il cervelletto e quando lo sia, se non esclusivamente, almeno prevalentemente, il midollo spinale.

Questa ultima considerazione è vera; ma non per questo debbono le due forme cliniche non essere tra di loro disgiunte.

La *malattia di Marie* ha infatti un quadro clinico caratteristico, ben differente da quello che presenta la malattia di Friedreich, ed un substrato anatomico diverso, per cui merita essere da questa distinta. Il *quadro clinico* possiamo riassumerlo brevemente nei seguenti termini: inizio generalmente non prima del ventesimo anno di età; atassia del tipo cerebellare puro; fenomeni tendinei, o normali, o accentuati (il che si verifica nella maggior parte dei casi); paralisi dei muscoli oculari; rigidità pupillare; disturbi della vista con affezione dei nervi ottici; talvolta disturbi della deglutizione; non esistono deformazioni scheletriche, nemmeno sulla colonna vertebrale (quindi non scoliosi, nè incurvamento, ecc.), nè speciali alterazioni nella forma del piede.

*Anatomo-patologicamente*, la malattia è rappresentata da una lesione prevalente sul cervelletto (arresto di sviluppo del cervelletto, che può essere ridotto perfino alla metà dello sviluppo normale) con alterazioni del ponte e del midollo allungato; queste ultime però non costanti, nè indispensabili.

Nella *malattia di Friedreich* o *atassia ereditaria giovanile di Friedreich*, il quadro clinico ed anatomo-patologico è ben differente.

Infatti il *complesso sintomatico* ha le seguenti particolarità:

Inizio nella infanzia, generalmente a 7 o 8 anni (quindi assai prima che nella eredo-atassia cerebellare di Marie), più raramente nella pubertà, assai difficilmente più tardi; carattere ereditario e familiare della malattia e necessariamente progressivo; atassia statica e dinamica, cioè una atassia che si manifesta sia nella statica, come nell'andatura ed in genere in tutti i movimenti volontarï e che si inizia agli arti inferiori, si estende successivamente agli arti superiori e talvolta ai muscoli del tronco eziandio, a quelli del collo e della nuca; scomparsa dei fenomeni tendinei; riflessi cutanei generalmente conservati, talora deboli ed anche aboliti; spesso si osserva il fenomeno di Babinscky; nistagmo, però non necessariamente indispensabile, con integrità della oculomozione; speciali alterazioni della favella, per cui la parola è lenta, stentata ed anche scandita; assenza di dolori, di disturbi della sensibilità generale, pur potendosi riscontrare talvolta alterazioni del senso stereognostico e del senso muscolare e magari anche lievi disturbi della sensibilità generale, come Friedreich stesso mise in rilievo; assenza di disturbi da parte dei sensi specifici; conservazione del riflesso pupillare alla luce ed alla accomodazione; assenza di disturbi della vescica e del retto; frequente scoliosi della colonna vertebrale; posizione speciale delle dita del piede e del piede stesso, per cui la prima fa-

lange, specialmente del ditone, ha una notevole tendenza a prendere la posizione di una marcata flessione dorsale, mentre l'ultima falange si trova in flessione plantare, ovvero iperestensione delle dita del piede con o senza conformazione del piede varo-equino; talvolta forma incavata del piede; in qualche caso associazione dell'atassia con un certo grado di debolezza muscolare e di ipotrofia, più raramente con vere alterazioni trofiche dei muscoli in alcuni distretti muscolari.

*Anatomo patologicamente* poi, la malattia di Friedreich è caratterizzata da una affezione sistematica combinata del midollo spinale, e precisamente da una degenerazione combinata dei cordoni posteriori e laterali: sono infatti colpiti dal processo degenerativo i fasci di Goll *in toto*; i fasci di Burdach eccettò che in alcune loro parti; i fasci cerebellari diretti, come pure le colonne di Clarcke, in cui può verificarsi non solo la scomparsa delle fibre, ma anche delle cellule gangliari; i fasci piramidali crociati ed in certi casi anche i fasci di Gowers, con integrità peraltro del cervelletto, almeno per quanto è dato rilevare con l'esame microscopicò accurato di esso.

***

Come si vede adunque, dall'esame dei rispettivi quadri schematici clinici ed anatomo-patologici da noi riferiti, la malattia di Nonne-P. Marie merita di essere distaccata dalla malattia di Friedreich, e le si deve perciò assegnare un posto autonomo nel capitolo della neuropatologia e della clinica.

Non crediamo opportuna cosa entrare per ora a parlare delle così dette *forme miste*, descritte da Schoenborn, poichè molto dovremmo dire di esse, e forse faremmo cosa noiosa ed anche poco utile, non essendosi ancora detta l' ultima parola; manca infatti ancora per esse il conforto dell'esame anatomo patologico.

Orbene, confrontata rispettivamente con il quadro schematico clinico testè riferito della malattia di Nonne-P. Marie, e con quello della malattia di Friedreich, è evidente debbasi riferire la nostra sindrome al quadro clinico classico della malattia di Friedreich.

E' inutile insistervi sopra e riepilogare le ragioni diagnostiche differenziali con la malattia di Nonne-P. Marie, apparendo esse chiare da quanto sinora siamo venuti esponendo. Ci limitiamo a far rilevare, che il carattere prevalentemente cerebellare dell'atassia presentata della nostra inferma, fa pensare che esista, nel caso nostro, oltre la alterazione del midollo spinale, anche una lesione del cervelletto. L'unica forma morbosa con la quale il caso nostro si sarebbe potuto scambiare ad un esame superficiale, potrebbe essere la *sclerosi multipla cerebro-spinalis*.

La somiglianza è solo superficiale e grossolana, nè è il caso di ricordare quì le ragioni per cui di tale malattia non si debba parlare nel caso nostro.

Parimenti, non crediamo necessario insistere sulla diagnosi differenziale con la poliomielite anteriore acuta o paralisi spinale flaccida infantile, nè tanto meno con la polio-encefalite infantile acuta o paralisi cerebrale spastica infantile, poichè nella prima forma si ha paralisi flaccida delle estremità, nella seconda si ha paralisi spastica con esagerazione dei riflessi, fenomeni questi che fanno assolutamente difetto nella nostra inferma.

***

Dunque, nel caso nostro, si tratta certamente di un quadro morboso che merita di essere definito come una vera e propria *malattia di Friedreich.*

Infatti nessuno dei sintomi fondamentali che caratterizzano questa malattia, fa difetto; non solo, ma dallo studio analitico della istoria anamnestica e della sindrome clinica stessa, noi ritroviamo tanti e tanti epifenomeni importantissimi, che parlano all'evidenza, in favore di tale giudizio diagnostico.

Un primo fatto singolare che emerge dallo studio della istoria anamnestica, è la straordinaria precocità di inizio della forma morbosa: sotto questo riguardo, il caso da noi riferito è raro, ma non unico nella storia della letteratura medica, in quanto se, nei comuni trattati, si ammette che la malattia di Friedreich, la quale ha inizio nella infanzia, non si manifesta mai prima di sette od otto anni, si conoscono tuttavia osservazioni nelle quali l'inizio fu molto precoce. Così Baumel cita un caso in cui l'inizio della sindromesi verificò all'età di 6 mesi; Massalongo, Vizioli, Hammond, hanno segnalato dei casi in cui l'inizio degli accidenti morbosi si è verificato nel corso del primo anno di vita.

E come vi può essere inizio precoce, così vi sono casi nei quali l'inizio è tardivo, anche al 20° anno di vita ed oltre.

Noi ritroviamo adunque, per il caso nostro speciale, un primo carattere fondamentale, cioè *l'inizio della sindrome clinica nella età infantile*, e precisamente al 14° mese di vita; quindi *inizio assai precoce della malattia.*

(*Continua*).

---

III.

Ospedale al Policlinico Umberto I, padiglione IX
diretto dal prof. Giuseppe Bastianelli

# Tumore cistico del terzo ventricolo proveniente dalla tela coroidea

## Nota clinica ed anatomopatologica

per il dottor AUGUSTO CALONZI, aiuto.

Il caso che è oggetto di questo breve studio, fu da me osservato nell'ospedale al Policlinico durante l'ultimo periodo delle lunghe sofferenze che precedettero la morte repentina del paziente.

Credo opportuno riferirlo perchè si tratta di un processo morboso che deve essere per lo meno assai raro.

P..... E....., di anni 12 da Roma.

Il padre è morto per sarcoma; un fratello per difterite. La madre e altri 6 fratelli sono viventi e sani. E' stato bene fino all'età di 6 anni, quando ammalò con un'affezione osteo-periostale suppurata della fronte. Cinque anni fa, verso la fine di settembre, cominciò a soffrire di cefalea che andò a poco a poco accentuandosi fino a raggiungere una intensità insopportabile nello spazio di pochi giorni. Il dolore risiedeva alla nuca, alla fronte e all'occhio destro, ed era accompagnato da vomito. Dopo 12 giorni apparve diplopía e strabismo, sicchè la famiglia impensierita lo fece ricoverare all'ospedale di Santo Spirito, donde uscì in capo a tre mesi e dopo aver fatta una energica cura antiluetica. Il mal di capo e il vomito erano cessati già dopo un mese di permanenza all'ospedale.

In seguito stette relativamente bene per circa un anno; i disturbi oculari migliorarono e cessò la diplopia, sempre però rimanendo la paralisi oculare. Durante tutta la malattia non ebbe mai febbre.

Trascorso poco più di un anno, ricominciarono periodi di cefalea con vomito, che duravano due o tre giorni e poi cessavano. Mai però riapparve diplopía, quantunque affermino i parenti che la posizione degli occhi peggiorava dopo ogni attacco.

Le cose si aggravarono nel gennaio 1906, perchè appunto in quest'epoca i periodi di mal di capo si fecero più ostinati e insopportabili.

Si ebbe di nuovo una discreta sosta nel febbraio e marzo; poi ancora cefalea ma non grave fino a luglio. In questo mese altro violento accesso con vomito e accentuazione dello strabismo durato 10 giorni. Tornato all'ospedale vi rimase un mese e mezzo, e ne usci presso a poco nelle condizioni precedenti all'ultimo attacco. In tale stato rimase fino al 6 gennaio, quando improvvisamente ricomparvero cefalea violentissima e vomito, che si aggravarono la notte del 9 al 10 e nella giornata del 10. All'una pom. di questo giorno, durante un parossismo di dolore, presentò contrattura di tutti i muscoli del collo e della nuca, ma non pare abbia avuto perdita di coscienza. Mai ha presentato disturbi di moto degli arti, nè atassia.

Ecco il risultato di un esame obbiettivo, praticato al momento del suo ingresso nel nostro reparto il giorno 11 gennaio 1907.

Soggetto regolarmente sviluppato, di apparente robusta costituzione: nutrizione generale buona, colorito normale.

Non si notano ingorghi glandolari, e nessuna particolarità interessante si rileva all'esame dei visceri toracici e addominali. Urine e temperatura normali. A carico del sistema nervoso si nota: nessun atteggiamento caratteristico dell'infermo allo stato di riposo in letto; risponde prontamente alle domande senza alcuna alterazione nella voce o nell'articolazione delle parole. Nel campo dei nervi cranici il fatto che impressiona immediatamente è un marcato strabismo bilaterale convergente.

Esaminando particolarmente i singoli movimenti oculari si osserva: paresi dei retti esterni presso a poco di ugual grado in ambo i lati; alquanto limitata la elevazione del globo oculare destro, non ptosi, perfetta integrità funzionale di tutti gli altri muscoli motori dell'occhio.

Ambedue le pupille reagiscono debolmente tanto alla luce che all'accomodazione. Nulla all'esame del fondo oculare, all'infuori di lievi alterazioni miopiche Normali tutti i movimenti dei muscoli innervati dal faciale e dalle branche motorie del trigemino; come pure tutti i movimenti della lingua e del palato molle. Sensibilità tattile, termica e dolorifica normale. Nessun'altra alterazione nel resto del corpo. Non tremori, non atassia. Perfetta integrità dei sensi specifici. Invitato a camminare si muove liberamente, senza titubazione e senza tendenze a cadere. Romberg assente. Riflessi superficiali e profondi normali; non Babinski. Polso regolare, ritmico di media frequenza.

15 gennaio. E' stato bene dal giorno dell'ingresso fino ad oggi. Questa mattina è stato preso da brivido della durata di pochi minuti. Subito dopo è scoppiato violenta cefalea che l'infermo localizza soprattutto alla nuca, e vomito. Il vomito è così insistente, che nello spazio di tre ore si è già ripetuto sei volte. Sopravviene spontaneamente, senza sforzi e con i caratteri del rigurgito. Al momento in cui si osserva, le paralisi oculari non mostrano variazione notevole; forse la paresi dell'abducens di sinistra è alquanto più spiccata. La cefalea insorta alle ore 6 antimeridiane è andata diminuendo ed ora è quasi scomparsa. Le pupille reagiscono debolmente sia alla luce che alla accomodazione. Il resto dell'esame del sistema nervoso è negativo. Osservato durante l'attacco l'infermo rimane di preferenza a sedere sul letto, col capo appoggiato alle palme delle mani, gli occhi chiusi e come assorto in sè stesso. Risponde a tono ma con ritardo alle domande, ed ha il viso congesto.

16 gennaio. Notte tranquilla; non più vomito, nè cefalea. Stamane la deviazione del bulbo oculare destro verso l'interno allo stato di riposo è maggiore che a sinisra. Polso frequentissimo (120). Temperatura normale.

17 gennaio. Ieri sera ha avuto per circa due ore un senso di ottundimento al capo, poi tutto scomparve. Il polso è tornato normale. Le orine oscillano tra 1500 e 2000 cmc. senza albumina nè zucchero.

9 febbraio. Dopo il violento attacco già descritto del 15 gennaio, il malato ha goduto fino ad oggi di una relativa tranquillità. Diciamo relativa, perchè ad inter-

valli ha sempre accusato qualche momento, che egli dice, di confusione al capo. Invitato a meglio spiegare questo stato, afferma di provare una sensazione « *come se qualche cosa si agitasse nella sua testa* » ma che non è dolore. Tale fenomeno è momentaneo e passa con un poco di distrazione.

Oggi all'esame obbiettivo, lo sguardo, si presenta come abitualmente, cioè con forte strabismo interno bilaterale, accompagnato a destra da sollevamento del bulbo oculare. Esaminando i singoli movimenti di un bulbo, mentre si tiene chiuso l'altro occhio si ha:

*A destra*: la funzionalità del retto interno e superiore normale; retto inferiore debole; retto esterno paretico. Il bordo corneale arriva nel massimo sforzo a 4 mm. e forse meno dall'angolo esterno. La reazione pupillare sia alla luce che alla accomodazione è sempre debole, la pupilla ampia anche a forte illuminazione;

*A sinistra*: retto interno ed inferiore normale; retto superiore id.; retto esterno paretico. La distanza del bordo corneale dall'angolo esterno arriva qui a 5 o 6 mm. La pupilla è del pari ampia, la reazione alla luce ed alla accomodazione debole, ma un poco meno che a destra. La elevazione della palpebra superiore è normale d'ambo i lati. Il resto dell'esame nevrologico è negativo.

14 febbraio. Da tre giorni tutte le mattine svegliandosi avverte cefalea frontale e conati di vomito che durano per circa un'ora. Lieve tremore vibratorio a mani protese.

1° marzo. Le condizioni dell'infermo sono tornate stazionarie. Tranne qualche momento di confusione al capo, non avverte subbiettivamente altro disturbo. E' tranquillo, e mostra discreta lucidezza di mente.

In queste condizioni rimane fino al 20 marzo, quando per desiderio dei parenti chiede ed ottiene di tornare in famiglia.

3 aprile. Rientra nell'ospedale dopo soli dodici giorni di assenza. Racconta che dal 25 marzo soffre nuovamente di dolore al capo che insorge verso le 7 di sera e cessa col sonno. La sera del 1° aprile la cefalea raggiunse il massimo di intensità, accompagnata da vomito e dai caratteri descritti negli altri attacchi.

Oggi la paralisi oculare è più spiccata a sinistra. La distanza del bordo corneale dall'angolo esterno è di 4 mm. a destra, e di 8 mm. a sinistra. Debole il retto inferiore destro; la pupilla destra più ampia della sinistra. Non diplopia. L'esame del fondo dell'occhio rivela una visibile iperemia venosa. Urine normali.

28 aprile. Ieri sera verso le ore 20 forte attacco di cefalea senza localizzazione precisa, e vomito di materie alimentari. Questa mattina lo strabismo è sempre più spiccato a destra e quantunque la cefalea sia diminuita, l'infermo è molto abbattuto, risponde con ritardo e svogliatamente alle domande, e non si cura di prender cibo. In questo stato rimane durante tutta la giornata, e muore improvvisamente nella notte successiva in seguito a nuova e più violenta crisi di dolore.

*Autopsia* (1). — All'apertura del cranio si trova il cervello aumentato di volume e le circumvoluzioni spianate. L'infundibolo sporgente, ingrossato di un colorito diffusamente grigio, fa evidentemente parte di una neoformazione (fig. 1).

Posteriormente si nota in connessione con l'infundibolo, una piccola cisti la quale si estende fino al terzo anteriore del ponte.

Questa cisti non si vede nella fotografia perchè il cervello è stato fotografato dopo indurimento in formalina, e la cisti aveva perduto il suo contenuto liquido.

L'infundibolo sporgente sposta in avanti il chiasma dei nervi ottici senza per altro deformarlo. I due oculomotori e il sesto paio sono compressi dalla cisti accessoria, ed i primi sono per un breve tratto visibilmente schiacciati, come si riconosce anche dalla figura.

Il cervello fu sezionato dopo conveniente indurimento in formalina.

La descrizione è fatta studiando la sezione frontale sia macroscopicamente che microscopicamente. Le figure sono le fotografie delle più importanti sezioni.

Descrizione del tumore. — Il tumore è cistico ed occupa tutta la regione dell'infundibolo e il terzo ventricolo, estendendosi dalla commissura anteriore fino a schiacciare posteriormente le eminenze bigemine anteriori.

(1) Fu permessa solo l'autopsia del cranio. Lo studio del cervello è stato fatto nel laboratorio patologico del Policlinico, diretto dal prof. Giuseppe Bastianelli.

Sezionando l'intero cervello attraverso l'infundibolo si trova: notevole idrocefalo interno: il corpo calloso schiacciato dall'idrocefalo stesso; il setto lucido assottigliato e la volta compressa. Sollevando questa dalla parete cistica del tumore si vedono i pilastri pure un poco compressi e la commissura anteriore notevolmente alterata.

Questo taglio che corrisponde alla prima sezione fotografata (fig. 2), mostra la estremità anteriore ed interna del tumore il quale si vede qui costituito da una grossa cisti, la cui parete ha uno spessore di circa mm. 1 e mezzo. Essa nella parte dorsale è isolata e sporge nel 3° ventricolo, mentre nella sua porzione basale è intimamente connessa con la sostanza grigia centrale. Le connessioni con la sostanza grigia sono sopratutto evidenti a destra.

Figura 1.

Dalla parte dell'infundibolo, il tumore è riempito da una massa di detrito amorfo, nella quale all'esame microscopico (fatto dopo induramento in formalina del pezzo) non si riconosce alcuna struttura. A destra si vede un'altra formazione cistica la quale è ripiena di una sostanza che al tatto, dopo il trattamento in formalina, si presenta piuttosto dura, ma che si vede bene essere di sostanza colloide.

Il tumore in basso fa corpo con la sostanza grigia della base, e il peduncolo della glandola pituitaria costituisce la estremità inferiore della sezione.

In sezioni posteriori le quali cadono a un dipresso attraverso la metà del talamo, si vedono le alterazioni sopradette del corpo calloso e della volta: il talamo è fortemente schiacciato. Qui, a causa dello spostamento delle strutture prodotto dal tumore, la sezione è riuscita fortemente obliqua, in modo da prendere il talamo, il corpo subtalamico e il ponte nel terzo medio. In questo tratto la cisti si pre-

senta isolata, e quantunque fortemente aderente alla sostanza nervosa si riesce a distaccarnela, in modo che con quest'ultima non contrae che rapporti di vicinanza.

La cisti qui è rivestita internamente di un detrito un poco più consistente, tenue come un velluto, il quale si lascia facilmente abradere, e che all'esame microscopico a fresco si vede fatto di cellule dal contenuto grassoso, e da numerosi cristalli sottilissimi, secondo ogni probabilità, cristalli di acidi grassi.

Nei tagli ancora successivi si vede la cisti respingere indietro la parete posteriore del 3° ventricolo. In questo punto si vede la sezione dei tubercoli quadrigemelli anteriori schiacciati e distrutta la parete superiore dell'acquedotto di Silvio, che riappare integra soltanto più in dietro.

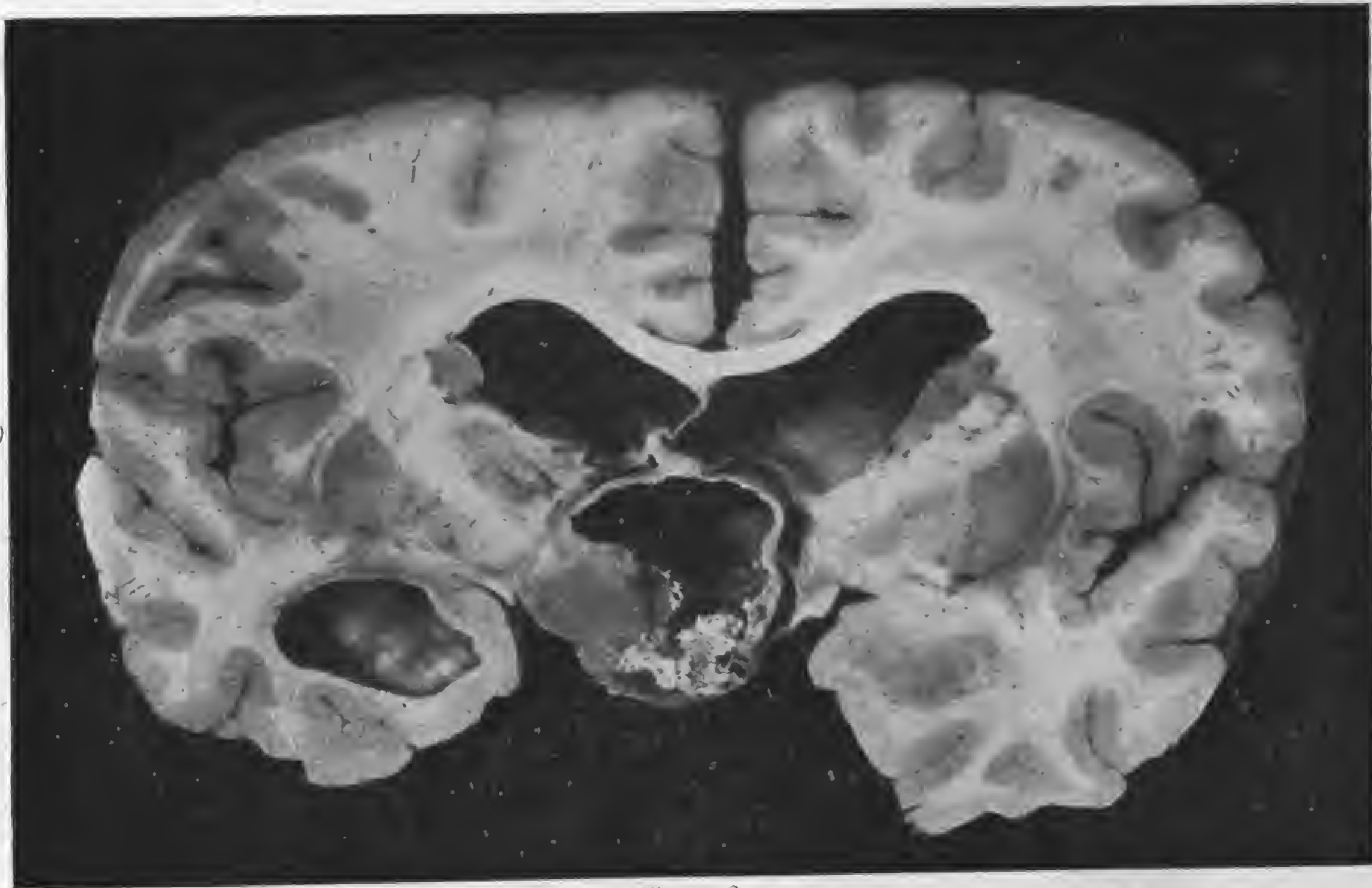



Figura 2.

Esame microscopico del tumore. — Sezioni a livello della figura n. 2. — Esaminando il tumore (vale a dire la parete cistica) nei punti ove è più aderente e che all'esame macroscopico sembra far parte della sostanza grigia, si trova che la parete ne è divisa da una fila regolare di cellule a nucleo rotondo, la quale costituisce una separazione non interrotta per tutto il tratto in cui la cisti è aderente alla parete del ventricolo. Al disotto (verso il lume della cisti) la parete presenta una fine striatura longitudinale con scarse cellule. Andando ancora verso il centro le cellule diventano più numerose, molte sono fusiformi e si trovano in un tessuto fondamentale fibrillare, denso in alcuni punti, in altri molto lasso.

La parete della cisti è internamente limitata da un rivestimento epiteliale di molti strati fatto di cellule poligonali, appiattite negli strati più superficiali.

La parete cistica è mediocremente vascolarizzata. Il rivestimento interno in alcuni tratti è ricchissimo, in altri manda verso il lume della cisti, delle propagini le quali includono accumuli di cellule epiteliali stratificate, vere cipolle epiteliali cornificate in gran parte.

In altri punti il rivestimento è introflesso verso la parete, nella quale (in qualche taglio) si vedono zaffi epiteliali provenienti dal rivestimento interno, ma ben separati da questo.

Esaminando la piccola formazione cistica includente sostanza di aspetto col-

loide, si vede che la massa colloidea è limitata da una parete epiteliale, dello stesso aspetto di quello della cisti principale. Verso il lume di questa poi fa prominenza la cisti più piccola, dalla cui parete esterna sporgente partono ricche vegetazioni epiteliali, circondate da un tessuto connettivo stratificato.

Una grande parte di queste vegetazioni nuotante dentro la cisti principale è cornificata. In nessun punto si vedono strutture che possano far pensare ad un parassita.

Nei tagli delle cisti praticati a livello della sezione n. 3, si possono studiare anche meglio i caratteri istologici della medesima.

All'esterno la cisti è limitata da una parete continua di cellule a nucleo oblungo, schiacciate e sottilissime. La parte connettivale della parete è fatta da un

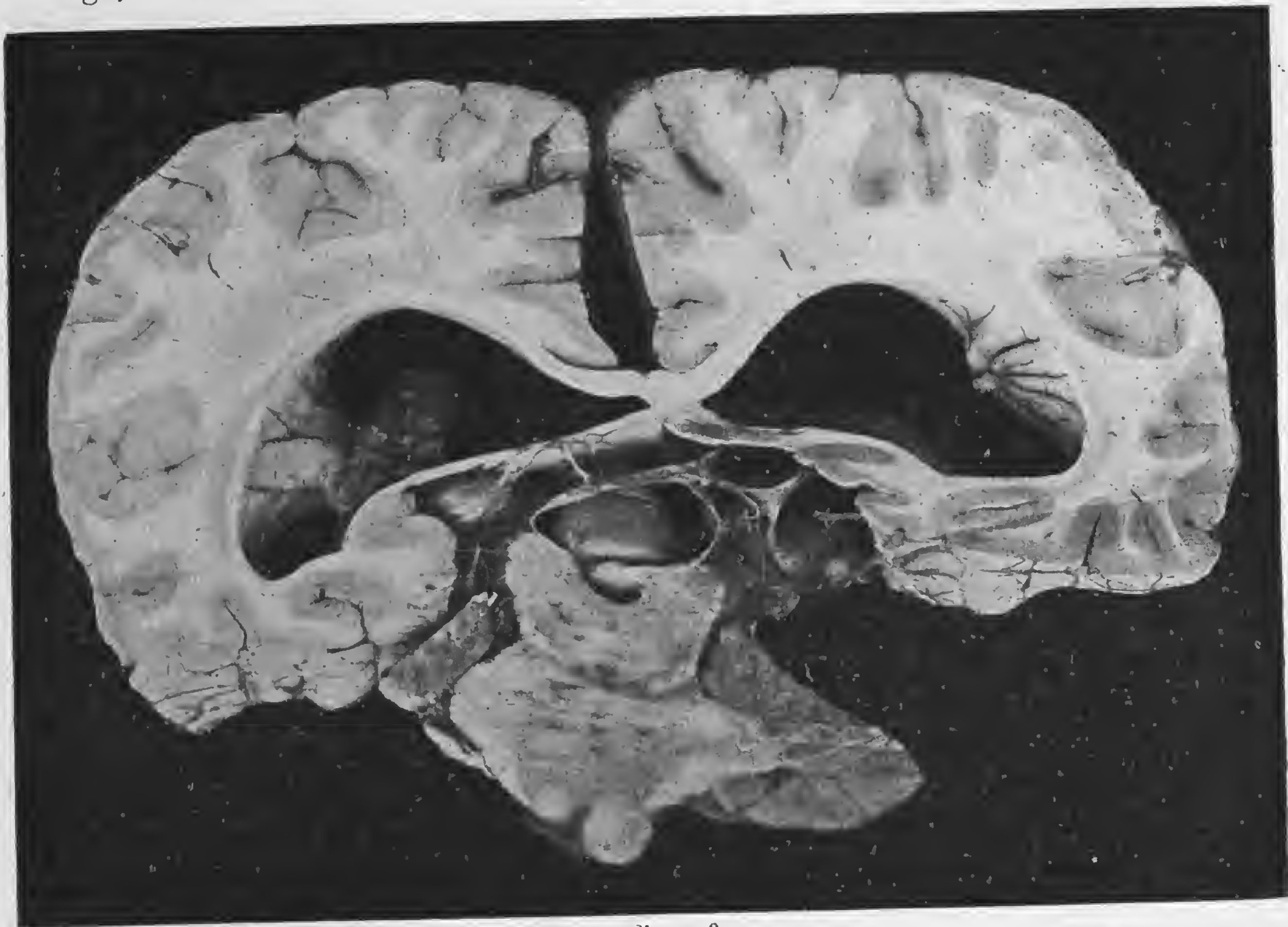



Figura 3.

tessuto piuttosto lasso e abbastanza ricco di nuclei. Lo strato interno è formato da un epitelio a cellule poligonali negli strati basali, cellule che diventano sempre più schiacciate negli strati verso il lume.

In alcuni punti lo strato interno è fatto di poche file di cellule; in altri si hanno delle vegetazioni molto ricche, sporgenti verso il lume della cisti, e assumenti spesso la forma di cipolle epiteliali, delle quali quelle che più sporgono verso la cisti sono cornificate e rivestite verso l'interno da un unico strato di epitelio.

L'interpretazione di questa formazione cistica non è difficile. I caratteri strutturali sopradetti non ammettono neppure la discussione che possa trattarsi di una cisti parassitaria, ciò che del resto era anche escluso dalle apparenze macroscopiche del tumore, e dal contenuto colloidale sopra descritto. La cisti presenta un sottile strato epiteliare esterno, una parete media di un connettivo in alcuni punti denso e stratificato, in altri più lasso; ed uno strato epiteliale interno con ricche gemmazioni. Questi caratteri sono precisamente quelli delle formazioni cistiche della tela coroidea (1).

(1) ZIEGLER. *Patologischen Anatom.* — Jena, 1898, pag. 366.

Come è noto, nella tela coroidea si incontrano spesso formazioni cistiche di varia grandezza, alcune come una testa di spilla, altre come un pisello, alle quali non si suol dare importanza patologica. Per quanto infatti ho potuto rilevare scorrendo la letteratura dei tumori cistici dei ventricoli cerebrali, le descrizioni si riferiscono alle cisti parassitarie soltanto. Oppenheim parla infatti di queste; e delle cisti di origine coroidea dice solo che non hanno importanza patologica (1). Così sono appena menzionate nell'ultima edizione del trattato di Bruns (2), e nemmeno si parla di tali formazioni, nella parte generale che in questi trattati è dedicata alla anatomia patologica dei tumori cistici dei centri nervosi.

Solo per ciò dunque lo studio di questa neoformazione acquista interesse.

Riguardo alla sintomatologia possiamo osservare che sintomi di sede mancarono. I fenomeni generali invece: cefalea, vomito, gli accessi di sbalordimento improvviso facevano porre senza difficoltà la diagnosi di tumore cerebrale, e più specialmente di idrocefalo interno.

La *papilla da stasi* non fu constatata che al suo inizio. Fu vista due settimane prima dell'esito letale, in ambedue gli occhi, una iperemia venosa che mai era stata osservata antecedentemente; sicchè non v'è dubbio che se il fondo oculare fosse stato esaminato tutti i giorni, i segni dello strozzamento del disco sarebbero apparsi nel loro completo sviluppo.

E' noto del resto che nei tumori cistici il disco strozzato si vede tardi, e solo quando per l'idrocefalo interno cresce la pressione cerebrale.

Le *paralisi oculari* permettevano la indicazione generica di un tumore basale; e veramente le paralisi dei due abducenti potevano essere spiegate dalle cisti basali che descrivemmo, le quali comprimevano da ambo i lati alla base i tronchi di questi nervi.

Così pure la *paresi dei muscoli interni* dell'occhio, mentre i muscoli estrinseci innervati dagli oculo-motori erano pressochè normali, può essere bene spiegata dalla compressione dei due oculo-motori stessi, che è visibile anche nella figura 1.

Ma per questo sintoma la suddetta spiegazione non è del tutto sicura, potendo benissimo la paresi alla luce ed alla accomodazione essere una conseguenza della pressione della cisti nel terzo ventricolo.

Certamente nel nostro caso poteva porsi la diagnosi di un tumore benigno, come era dato a supporre dalla stazionarietà dei sintomi locali, osservati per un decorso così lungo. Ed a questo facevano pensare anche le lunghe soste dei disturbi generali notate nel nostro infermo, fatto tutt'altro che raro nei tumori cerebrali, qualunqe sia la loro sede e natura; ma non così spiccato come nel caso in esame.

Il tumore poi esercitava certemente una marcata pressione sulla glandola pituitaria, ma la morte dell'infermo essendo avvenuta all'età di 12 anni, cioè prima dello sviluppo completo, non ha permesso lo svolgersi di quella sintomatologia che è stata più volte osservata nei tumori della base comprimenti la pituitaria, sicchè anche questi criteri venivano a mancare per una esatta diagnosi di sede.

Infine, riguardo alla morte improvvisa sarà opportuno rilevare che essa è relativamente caratteristica dei tumori ventricolari, ed in ispecie dei tumori cistici come è stato notato specialmente da Bruns, non solo per i tumori del 4°, ma anche quelli del 3° ventricolo. Malgrado questo anche dopo il reperto anatomo-patologico, non è possibile secondo me, stabilire dei criteri diagnostici da utilizzare per altri casi. Tutto quanto è stato esposto non fa che confermare un fatto generalmente noto, che cioè la diagnosi di sede di questi tumori si può tutto al più sospettare, ma non mai porre con certezza.

---

(1) Oppenheim. *Die Geschwülste des Nervensistems.* Pag. 30.
(2) Bruns. *Die Geschwülste des Gehirns.* Pag. 214.

BIBLIOGRAFIA.

BRUNS. *Die Geschwülste des Nervensistems.* — Berlin, 1907.
OPPENHEIM. *Die Geschwülste des Gehirns* (Nothnagel's spezielle Pathologie und Therapie, vol. IX).
ZIEGLER. *Pathologischen Anatom.* — Jena, 1898.
DURET. *Les tumeurs de l'encéphale.* — Paris, 1905
RAYMOND. Cliniques, 1901 e 1903.
LESZINSKI. Journal of nerv. and mental diseases, 1900.
VASSAL e LE FORT. Soc. Anatom., 1891.
GRENET. Société anatomique, 1898, p. 90.
LANNELONGUE e ACHARD. *Traité des Kistes congénitaux*, 1886.

IV.

# Un caso di sincinesia patologica volitiva tipica delle mani

per il dott. MAZZINI VOLPE, tenente medico.

R... F... di anni 28, possidente, da T..., ha padre vivente e sano. La madre, che ha 56 anni, soffre di accessi convulsivi di natura epilettica, accessi che si sono iniziati qualche anno dopo il matrimonio, il quale rimonta ad oltre trent'anni addietro.

Essa ha avuto una prima gravidanza, che terminò con un aborto; poi ha avuto un bambino che morì a 9 mesi, e poi un altro che perdè a tre anni, per malattia che non sa identificare: indi nacque il soggetto in esame e poscia altri 5 figli viventi, due dei quali sono maschi ed alquanto irascibili, e la prima delle tre femmine è sofferente di nevralgia facciale.

Egli non ha precedenti morbosi d'importanza. Ricorda che nella tenera età era alquanto irrequieto, per cui spesso veniva bastonato dalla maestra. Riferisce inoltre che, fin da quando era piccino, era costretto fare involontariamente con una mano quello che volontariamente faceva con l'altra: e, siccome per questo i compagni lo prendevano in giro, egli fin d'allora nasconde in tasca una mano tutte le volte che è costretto muovere l'altra in pubblico. Spesso, per consiglio de' medici e per desiderio suo e dei genitori, ha cercato di non ripetere con una mano quello che fa coll'altra: ma è stato un vano tentativo, poichè si è accorto che solo quando atteggia le mani nell'istesso modo, ha una gran forza: in caso contrario si stanca dopo pochi secondi ed egli rimane come estenuato, anche dopo l'esecuzione di un lavoro lieve. Appassionato per la musica, avrebbe voluto suonare qualche strumento, ma è stato impossibile. Avviato per le scuole tecniche, riuscì ad ottenere la licenza d'Istituto all'età di 21 anni. Tuttora però è un giovane emotivo ed attaccabrighe; spesso piange, anche in seguito al più lieve dispiacere; soffre nell'attraversare uno spazio vasto e, quando sta fermo ad ammirare una piazza deserta, è preso da capogiri.

Obbiettivamente si nota: individuo piuttosto magro, dotato di regolare costituzione scheletrica. Ha fronte larga e sfuggente, spesso corrugata, specie quando ragiona. Le labbra sono sottili e scarne per paresi dell'orbicolare; l'angolo naso-labiale è pronunziato egualmente in ambo i lati; è sviluppato il tubercolo di Darwin, ed ha leggiero grado di ortognatismo. Con ogni metà della faccia separatamente può compiere isolatamente e bene tutti i movimenti. Non ha baffi e tutto il volto ha un aspetto vecchiniccio.

La narice destra è meno pervia della sinistra ed il R... ha l'abitudine di fare espirazioni forzate, rumorose. La lingua, protrusa fuori del cavo orale e tenuta con la punta in alto, è invasa da movimenti fibrillari leggieri. L'ugola non è deviata; il suo riflesso è normale. I riflessi patellari sono esageratissimi specie a sinistra: quelli addominale, cremasterico e plantare sono pressochè normali. V'è il clono del piede.

La sensibilità dolorifica, barica e termica è normale; così pure l'eccitabilità elettrica nei nervi e nei muscoli degli arti.

A braccia distese si notano movimenti fibrillari e poscia tremore che, col tempo, si va facendo sempre più intenso. I movimenti fibrillari diventano molto accentuati, specie se una delle mani è chiusa e l'altra è aperta.

Relativamente ai movimenti delle mani ecco quanto si nota: qualsiasi movimento della mano sinistra è involontariamente, forzosamente e contemporaneamente

imitato dalla mano destra, e viceversa, sia che la mano sinistra è tenuta in posizione analoga alla destra, che in posizione diversa; con la sola differenza che la mano sinistra segue i movimenti della destra con maggiore schiavitù di quello che la destra faccia per la sinistra. Quest'associazione di movimenti, che si osserva non solo durante il sonno, ma anche mettendo uno schermo tra le mani e gli occhi, non si verifica nè per le braccia, nè per gli arti inferiori. Invitato il R... a chiudere fortemente una mano e ad estendere l'altra, si stanca dopo 2′.

Dopo 10′ la mano chiusa tende ad aprirsi, mentre la mano aperta, invasa da tremore fibrillare, comincia a chiudersi, fino ad occupare la posizione delle dita dell'altra mano, che si sono già dischiuse.

La forza degli arti superiori segna 75 a destra, 46 a sinistra col dinamometro Mathieu, e ciò quando il R... chiude anche la mano senza il dinamometro. Se invece lo si invita a tenere aperta la mano della quale non si misura la forza, il dinamometro segna 20 a destra, 12 a sinistra.

Mediante la scrittura è possibile studiare assai meglio la sincinesia tra le due mani. Se infatti, scrivendo con la mano destra, dà alle dita dell'altra mano, la istessa posizione, il R... impiega 20″ per scrivere, con bella calligrafia, 14 parole (n. 1).

Se invece gli si fa stendere la mano sinistra sulla carta, impiega 5′, un tempo cioè 15 volte più lungo: i filetti delle lettere si fanno sinuosi e spesso mancano, e la maggior parte delle aste, degli archi e delle gole sono tremule: inoltre tutta la scrittura viene eseguita con più debole pressione, ed il R... appare evidentemente stanco, poichè di tratto in tratto è costretto a sospendere, come per pigliar fiato (n. 2).

Invece, se gli si tien ferma sulla carta la mano sinistra, perchè essa nell'esercizio precedente si alza un po' per volta, prendendo una forma a cupola, impiega solo 3′ per scrivere l'istesso numero di parole: i filetti delle lettere sono meno sinuosi e rari, ma si ha un relativo impicciolimento di caratteri — micrografia (n. 3).

Viceversa: facendo chiudere a pugno la mano sinistra, anche le dita della mano destra si piegano, durante la scrittura, un po' per volta, in modo che l'asta della penna viene a cadere tra le falangine dell'indice e del medio; ed il R... impiega 2 ½ m′ per scrivere il numero delle parole anzicennato (n. 4), mentre se la mano gli vien tenuta chiusa a pugno, la calligrafia diventa quasi normale ed il tempo è ridotto a 40″ (n. 5).

Con la mano sinistra il R... può anche scrivere; ma impiega per l'esecuzione un tempo molto più lungo che con la destra e la calligrafia è più incerta quantunque nell'assieme sia esatta (n. 6).

In breve, tutte le volte che il R... per scrivere ha dovuto fare uno sforzo per tenere una mano in modo differente dall'altra, ha impiegato un tempo tanto più lungo per quanto più differenza vi è stata nella posizione delle due mani: mentre il tempo è di molto ridotto quando l'altra mano è stata passivamente tenuta in modo differente.

Concludendo si può ritenere che gli aborti della madre diano fondato sospetto in lei di una infezione sifilitica contratta prima della nascita del R..., sifilide che ha aggravato l'eccitabilità cerebrale, fino a dare l'epilessia. Inoltre il R..., presenta una labe ereditaria psico-nervosa, dimostrata da chiarissime note degenerative somatiche e psichiche: è affetto da paresi dell'orbicolare delle labbra ed è costretto, fin dalla tenera età, a fare movimenti associati colle mani (nelle quali non vi è stata mai paralisi), movimenti che, quando sono voluti dal lato dritto sono accompagnati da movimenti associati del lato sinistro, più intensi di quelli che non si producono in ordine inverso, ma che possono temporaneamente, e per pochi minuti, non essere associati in seguito ad uno sforzo volitivo. Egli, infine, presenta esagerazione del riflesso patellare, specie a sinistra, e clono del piede, il che indica certamente un disordine nella innervazione spinale.

***

Le notizie che nelle fisiologie e nelle patologie si trovano relativamente ai movimenti associati, detti anche *movimenti di compenso* (Senator) e *sincinesie* (Vulpian, Jaccoud, Exner, Pitres, Camus) sono eccessivamente rare ed incomplete, nonostante l'argomento sia importantissimo.

E' noto che negli individui sani gli impulsi motori intensivi, spesso, sormontando certe inibizioni, passano a regioni muscolari o vicine o lontane. Così, allor-

quando si eseguisce uno sforzo per stringere qualche cosa con una mano, si contraggono, oltre i muscoli necessari, anche i massateri. Così pure è interessante ricordare la sincinesia notata dal dott. Berthold Beer tra i muscoli dei globi oculari e quelli della masticazione e della lingua, in quanto che se si spostano lateralmente gli occhi, si contraggono i muscoli della masticazione dell'istesso lato e la lingua devia dalla medesima parte.

Inoltre, nonostante sia risaputo che nelle razze inferiori il gesto è più esteso e sincinetico, mentre da noi è più limitato e preciso, si deve convenire col Boeri che, anche nelle razze più evolute, le sincinesie fisiologiche, anzichè essere rare, si trovano in quasi tutti i movimenti normali e d'ordinario ad ogni movimento, per quanto semplice, concorrono sempre non un muscolo solo, ma contemporaneamente più muscoli sinergici ed antagonisti.

Però è stato negli emiplegici, specie se giovani o bambini, che i patologi, da poco più d'un trentennio, hanno riscontrato i movimenti associati. Nel 1872, infatti, Onimus osservò per il primo che negli emiplegici, con moderata contrattura, allorquando si fa muovere loro la mano o le dita del lato sano, possono provocarsi simultaneamente, *per associazione*, dei movimenti simili, del tutto involontari, nella mano o nelle dita del lato paralizzato, e questi movimenti possono non essere prodotti dopo un grande sforzo di volontà. Così pure è stato notato che se s'invita l'emiplegico a dare una stretta forte con la mano sana, e contemporaneamente si tiene l'altra mano nella mano paralizzata, si sente che la mano paralizzata dà una stretta contemporaneamente a quella sana, mentre l'ammalato non può muovere l'arto paralizzato di propria volontà. Che anzi, allorquando lo si invita a chiudere la mano paralizzata, il movimento non si verifica e ne avviene uno involontario nella mano sana.

Il Déjérine inoltre ha talvolta osservato che se s'invita un emiplegico a chiudere energicamente la mano del lato sano, si vedono i muscoli lisci della pelle del membro superiore paralizzato e affetto da contrattura tradurre la loro contrazione con la contrazione dei follicoli pelosi (pelle d'oca). Infine con gli studi che il Babinski ha recentemente fatto sui movimenti associati negli arti inferiori degli emiplegici, si chiude la serie delle conoscenze che si hanno riguardo alle sincinesie. Di esse ho creduto farne cenno, solo perchè ne possa essere notata la differenza col caso da me descritto, in cui si riscontra non già la contrazione di qualche muscolo o di qualche gruppo muscolare di un arto paralitico durante il movimento dell'arto sano omologo, ma il ripetersi costante ed identico di tutti i movimenti, dai più semplici ai più complessi, di una delle mani per parte dell'altra mano.

Da quando il Thomayer, 20 anni or sono, pubblicò un caso di movimenti associati fra i due arti superiori di un ragazzo, la letteratura ha potuto registrare appena altri nove esempi consimili. L'ultimo di essi è stato nello scorso anno magistralmente illustrato dal Boeri, il quale autore è stato il secondo a parlarne da noi e perciò il caso mio è il terzo del genere che vegga la luce in Italia. E non è soltanto l'eccessiva rarità che mi spinge alla presente pubblicazione, ma anche l'interesse che il caso presenta da parte della interpretazione, avendo la quistione delle sincinesie richiamato l'attenzione di uomini del valore di Bianchi, Westphall, Boeri, ecc., e potendo lo studio di esse servire di base ad ulteriori indagini sui centri psico-motori.

Riassumo nel seguente quadro la scarsa casuistica di movimenti associati in individui non emiplegici. Da esso appare che la sincinesia è stata più frequente negli uomini che nelle donne, ha interessato sempre gli arti superiori, solo nel primo caso di Damsch gli arti superiori ed inferiori ed il tronco, e nel mio le due mani.

A differenza di tutti gli altri nel solo caso di Remak non si ebbe reciprocità di schiavitù nel movimento degli arti, ed i movimenti associati erano provocati dall'atto del parlare e dall'apertura della bocca.

Inoltre solo in tre casi si ebbe, nei primi anni, emiparesi; e, se si ricorda che l'orbicolare delle labbra è innervato dal facciale, si può ritenere che tre volte la sincinesia è stata concomitante a paresi più o meno completa del settimo paio, ed una sola volta a paralisi dell'ipoglosso; mentre spesso si ebbe esagerazione del riflesso patellare di un lato e nel caso mio anche clono del piede.

Questo fenomeno, nell'esempio mio e nella casuistica, associato ad altre lesioni, fa indurre che non si tratta soltanto di un fenomeno psicologico (corticale), come si notano disturbi analoghi negli isterici ad esempio, ma con ogni probabilità lascia supporre qualche cosa nelle vie nervose di proiezione.

Infine l'esempio mio, mentre è un caso tipico di sincinesia, è il primo, per quanto mi sappia, in cui i movimenti associati possono essere, in ambo i lati, per breve tempo, repressi in seguito ad uno sforzo volitivo.

| Num. d'ord. | Data | Autore | Sesso | Localizzazione della sincinesia | Paralisi o paresi degli arti sincinetici | Altri disordini del sistema nervoso |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1887 | Thomayer (*a*) . . . | Maschio | Arti superiori | No | No. |
| 2 | 1897 | Remak (*b*) . . . . | Femmina | Id. | No | Affetta da afasia anamnestica e parafasia sillabica; inoltre il parlare e l'apertura della bocca provocava movimenti associati automatici dell'arto superiore destro, movimenti che se l'ammalata s' impazientiva, perchè non aveva pronte le parole, erano comunicati anche al braccio sinistro. Nell'arto superiore destro vi erano inoltre disturbi della sensibilità. |
| 3 | 1899 | Claparède (*c*) . . . | Maschio | Id. | Nei primi anni si ebbe emiplegia a sinistra | Abolizione completa del senso stereognostico, di cui poscia migliorò mediante l'esercizio e l'elettricità; arresto di sviluppo degli arti e debolezza dell'arto superiore sinistro. |
| 4 | 1900 | Damsch (*d*) . . . . | Maschio | Arti superiori ed inferiori e tronco | No | No. |
| 5 | 1900 | Id. . . . . | | | | |
| 6 | 1900 | Hanau e Medea (*e*) | Femmina | Arti superiori | Nei primi anni si ebbe emiparesi a sinistra | Leggiera debolezza negli arti di sinistra. Esagerazione del riflesso patellare sinistro. Paresi del facciale sinistro. |
| 7 | 1903 | Lévy (*f*) . . . . . | | | | |
| 8 | 1905 | Brissaud e Sicard. | Femmina | Id. | No | Esagerazione del riflesso patellare. |
| 9 | 1906 | Boeri (*g*) . . . . . | Maschio | Id. | Nei primi anni si ebbe emiparesi a destra | Esagerazione del riflesso patellare destro. Paresi del facciale destro e paralisi dell'ipoglosso. |
| 10 | 1907 | Volpe. . . . . . . | Maschio | Mani | No | Esagerazione del riflesso patellare sinistro. Clono del piede. Paresi dell'orbicolare delle labbra. |

(*a*) THOMAYER. *Un cas de sinkynesie dans un enfant.* Arch. Bohem. de médecine. N. 1, 1887.
(*b*) REMAK E. *Ein Fall von typischen Mitbewegungen der rechten Oberextremität bei Aphasie* (Ref. nel Neurolog, Centralbt. Bd. XVI, n 2, 1897).
(*c*) CLAPARÈDE. *La perception stéréognostique dans deux cas d'hémiplégie cérébrale infantile* (Journal de phis. et de path. génér. 1899. Sept., n. 5).
(*d*) Il DAMSCH nel 1900, nel Zeitschrift für klin. Med., pubblicò *2 casi di sincinesia.* Il 1° di essi, che è quello riassunto, ho tolto dal Soury.
(*e*) GIORGIO HANAU ed EUGENIO MEDEA. *Contributo allo studio dei movimenti associati.* (Estratto dal Bollettino chimico-scientifico della Poliambulanza di Milano, 1900, fasc. XI).
(*f*) Citato dal BOERI.
(*g*) BOERI G. *Un caso di sincinesia patologica volitiva completa* (Tommasi, a. 1°, n. 3, 1906).

*
* *

Perchè riesca chiaro il titolo di questa memoria, prima di parlare della genesi delle sincinesie, credo opportuno ricordare la classificazione che l'egregio prof. Boeri ha fatto nel suo pregevole lavoro dei disturbi della motilità.

Egli divide col Bianchi i disturbi della motilità in *quantitativi* e *qualitativi.*

Quelli quantitativi li suddivide in disturbi *per difetto*, comprendenti le acinesie (paralisi) e le ipocinesie (paresi), ed in disturbi *per eccesso*, comprendenti le ipercinesie (contratture).

I disturbi qualitativi li divide in *paracinesie* e *sincinesie.*

Le paracinesie corrispondono ai disordini del movimento (atetosi, corea, atassia, astasia, tremore intenzionale, ecc.): le sincinesie invece corrispondono ai movimenti associati.

E siccome questi, come abbiamo visto, si verificano nell'uomo sano e nell'uomo ammalato, le sincinesie si dividono in *fisiologiche* ed in *patologiche.*

Le sincinesie fisiologiche sono *volitive, riflesse, automatiche* e *miste.*

Quelle patologiche si suddividono anche in *volitive* (es. i movimenti che si manifestano negli arti paralitici degli emiplegici durante i movimenti volontari, energici dell'arto sano); in *riflesse* (es. provocando con energia il riflesso rotuleo negli emiplegici dal lato sano, si manifesta anche dal lato opposto); in *automatiche* (es. la *pandiculatio spasmodica* nello sbadiglio degli emiplegici) e *passive* (De Renzi) presso a poco uguali alle riflesse.

Il mio caso va ascritto tra le sincinesie patologiche, perchè, nonostante il Ruc. non sia emiplegico, pure, come dirò in seguito, egli dovette ammalarsi nei primi mesi di vita intrauterina, e la sincinesia è stata la conseguenza di una encefalite sviluppatasi nel periodo fetale. E' una sincinesia patologica volitiva perchè si manifesta soltanto nei movimenti volontari, ed è tipica, perchè tutti i movimenti di una mano sono ripetuti dall'altra in modo costante e completo.

*
* *

Quale è la lesione donde deriva questo disordine motore? Quale ne è la sede?

Furono emesse parecchie teorie.

Il Thomayer spiegò il suo caso ammettendo che i movimenti della prima infanzia fossero associati e che essi si reprimessero mediante l'educazione; poichè è con l'esercizio che si svolgono i poteri inibitorii, i quali in seguito isolano e dissociano i movimenti bilaterali. Ma questa ipotesi viene scalzata dal fatto che con l'educazione dei movimenti non si ottiene la scomparsa della sincinesia, e dalle diligenti ricerche di Hanau e di Medea, i quali hanno dimostrato che il primo movimento volitivo è unilaterale.

Il Damsch invece ritiene che, allo stato normale, un impulso unilaterale non determina movimenti associati perchè nell'emisfero che non partecipa all'atto volitivo agisce un apparecchio d'arresto. Grazie a questo meccanismo di inibizione centrale è possibile eseguire unilateralmente dei movimenti stabiliti e volontariamente determinati su una metà del corpo. Se questo meccanismo non è punto sviluppato o è distrutto, se esso in qualunque modo fa difetto, i muscoli simmetrici dànno movimenti associati.

Ma la teoria del Damsch neppure è ammissibile, perchè se fosse vero quanto egli ritiene, nel sonno, allorquando cioè si ha torpore cerebrale, ogni movimento d'una mano dovrebbe essere ripetuto dall'altra mano, il che non avviene.

Affatto individuali sono le ipotesi del Soury e del Senator.

Il primo di questi autori, considerando che nell'esempio di Damsch la medesima affezione era esistita in uno zio del soggetto, si domanda se non si potrebbe, da quel fatto, supporre l'esistenza di una anomalia ereditaria del cervello.

Senator invece descrisse un caso di movimenti associati in un pittore, che era caduto dall'altezza di un secondo piano, riportando emiplegia destra, afasia e contusione dell'angolo destro del mascellare inferiore. In esso le trazioni attive o passive della lingua provocavano movimenti associati nel braccio paralizzato. Egli perciò ritenne che le trazioni della lingua determinassero uno stiramento dei nervi del braccio e che quindi la sincinesia fosse causata da un processo meccanico.

Molto vaghe sono le spiegazioni di Brixa e Fuchs, i quali pensarono ad una diffusione abnorme degli stimoli lungo le diverse vie associative.

Nè a me è riuscito di assodare la possibilità dell'ipotesi del Féré, la quale inoltre sarebbe fino ad un certo punto applicabile al caso mio se l'individuo avesse fatto uno sforzo nello scrivere, il che è mancato. Il Féré dice che, allorquando uno scrive con le mano dritta, non si vede nella mano sinistra alcun movimento apprezzabile nè da chi scrive nè da chi osserva : ma se una mano straniera si oppone ai movimenti della mano dritta, il soggetto in esperimento sente dei movimenti nella mano sinistra, e, coloro che assistono possono constatarlo. Così, conclude il Féré, allorquando un movimento unilaterale incontra un ostacolo, l'influsso nervoso ha una grande tendenza a prendere la via simmetrica del lato opposto.

Hanau e Medea, nella loro dotta memoria sul contributo allo studio dei movimenti associati, ritengono invece che, per aversi la sincinesia, occorra che in un emisfero si sviluppi una encefalite della corteccia, prima che essa si organizzi in centro psico-motore, ciò che avviene tra il 3° ed il 4° mese della vita intrauterina. L'organizzazione allora avviene nella corteccia dell'emisfero sano, donde per i fasci associativi interemisferici, passanti per il tronco del corpo calloso, gl'impulsi motori si distribuiscono bilateralmente, onde i movimenti associati. E per spiegare la reciprocità bilaterale della sincinesia, Hanau e Medea ammettono che, guarita l'encefalite, anche la corteccia del lato infermo si organizza a centro psico-motore, ma trovando pervie le vie interemisferiche, avviene anche qui la diffusione bilaterale.

Bianchi, a proposito dei movimenti associati negli emiplegici, è del parere che in ogni emisfero vi sia un potere inibitore dei movimenti che nell'altro emisfero si trasmettono all'istesso lato per mezzo del fascio omolaterale e reincrociato, potere che può scomparire in seguito ad un'alterazione patologica; in modo che ammessa ad es. un'alterazione nell'emisfero destro, quando l'emisfero sano di sinistra trasmette i movimenti al lato destro, li invia anche al lato sinistro, perchè l'emisfero destro ha perduto il potere inibitore. Giustamente però fa notare il Boeri che questa spiegazione, che è per i movimenti sincinetici degli emiplegici, non lascia comprendere la perfetta reciprocità di diffusione dei movimenti nei casi in discussione. Egli perciò è d'accordo con Hanau e Medea nell'ammettere in uno degli emisferi un processo patologico corticale prima del 3° o 4° mese della vita intrauterina, per cui l'emisfero sano è chiamato a funzioni di supplenza e governa simultaneamente la motilità del lato opposto, come quella del lato omologo; quest' ultimo mediante le fibre dirette o quelle reincrociate. Guarito poscia l' emisfero ammalato, riprende il suo governo sul lato opposto, e ritiene che i movimenti associati si abbiano da parte del lato sano, quando si muove il lato infermo, per l'abitudine presa dal cervello sano d'intervenire nei movimenti d'ambo i lati e d'intervenire sempre con l'anzidetta bilateralità.

Di tutte le teorie quella del Boeri è senza dubbio la più lusinghiera. Sia però permesso anche a me dire poche parole al riguardo.

Siccome nel caso mio v'è esagerazione del riflesso patellare, specie a sinistra, e clono del piede, si deve arguire che vi sia, in ambo i lati, ma più a sinistra che a destra, turbamento del fascio piramidale laterale. Inoltre la paresi dell'orbicolare delle labbra invita a pensare ad una lesione centrale parziale del 7° paio.

E' perciò che pel mio caso anch'io debbo ammettere con Hanau e Medea una encefalite prima dell'organizzazione della corteccia in organo psico-motore, « giacchè soltanto in quel caso, scrive il Boeri, le nuove esigenze create dall'affezione possono costringere l'organizzazione suddetta, non ancora avvenuta, a svolgersi sotto alcune forme compensative ». E ritengo che questa encefalite abbia interessato prima o più intensamente l'area motrice destra, per cui l'area motrice sinistra ha dovuto supplire governando anche la motilità del lato opposto mediante il fascio piramidale incrociato, e quella del proprio lato mediante i fasci di Türck, di Bianchi e di d'Abundo; i quali due ultimi fasci, che generalmente sono di volume inferiore a quello piramidale incrociato, possono anche, per l'iperfunzione, aver assunto un maggiore sviluppo rispetto al piramidale laterale. Poscia l'emisfero destro, guarita l'encefalite, ha acquistato anch'esso una certa funzione; ma avendo già le fibre del fascio piramidale incrociato subìto in quella metà, per il processo patologico pregresso, un certo arresto di sviluppo, con aumento compensativo delle fibre dei fasci di Türck e di Bianchi, si hanno, anche da quel lato, i movimenti associati.

Così messe le cose, vien data alla sincinesia una spiegazione fondata sulla identica ragione anatomica, sebbene d'origine differente nei due emisferi. Ed è per questo che la mia ipotesi merita forse di stare a lato delle altre, perchè è stata ammessa una lesione pressochè uguale nei due emisferi, che funzionano in modo non differente.

Ma nel caso in discussione per spiegare perchè i movimenti associati possono essere per breve tempo repressi in seguito ad uno sforzo volitivo, si deve ammettere pure che la funzionalità dei centri e nervi inibitori d'ambo i lati sia di molto diminuita, ma non del tutto scomparsa e che essa diminuzione sia più notevole nell'emisfero di destra, causa la pregressa encefalite, anzichè in quello di sinistra. Il che spiega anche la ragione per cui i movimenti del lato destro sono accompagnati da movimenti associati del lato sinistro più intensi di quelli che non si producano in ordine inverso.

Rimane ora a spiegare la sincinesia della scrittura.

Da quando l'Exner, nel 1881, credette di poter localizzare i movimenti necessari alla scrittura in un centro anatomico posto nel piede della seconda circonvoluzione frontale sinistra, sono sorti molti fautori e molti oppositori del centro grafico: tra i secondi tengono il primo posto il Wernicke ed il Déjérine.

E' noto che la scrittura è, per rapporto all'asse del corpo, centrifuga (scrittura ariana) e centripeta (scrittura semitica). Secondo Ballet la scrittura speculare centripeta è la scrittura normale dei mancini, a cui l'educazione non ha falsato la tendenza naturale. Ora siccome nel caso mio è stato notato che la scrittura è centrifuga con ambo le mani, ne consegue che la scrittura eseguita con la mano sinistra non va considerata come un caso di mancinismo della scrittura, ma come un caso di ambodestrismo. Ciò a prima vista permetterebbe d'inferire col Déjérine che non esiste un centro speciale della scrittura. Ma se si considera che la zona la quale si estende sui piedi delle circonvoluzioni frontali, al davanti della zona motrice, è considerata da quasi tutti gli autori come faciente parte della zona motrice istessa e dal Bianchi come area di evoluzione di essa, nel senso che « rappresenta il campo di estrinsecazione di attività motrici piu elevate e spirituali degli uomini più progrediti »; e se si pensa che il centro di Exner, oltre all'essere in via di formazione

— perchè, come fa notare il Bianchi, l'uomo scrive da poco tempo rispetto al tempo lunghissimo da che parla — si sviluppa dopo la formazione del centro del movimento dell'arto superiore, ne consegue che il caso in discussione non si oppone all'ammissione dell'esistenza del centro grafico, e che l'ambodestrismo della scrittura viene spiegato con la stessa ipotesi del fascio reincrociato del Bianchi e d'Abundo.

Il Boeri chiarisce anche la ragione per cui nel 7° paio si è avuta paralisi e non sincinesia.

I movimenti degli arti e i movimenti nettamente volitivi, egli dice, si sviluppano tra il 3° e 4° mese, mentre i movimenti della faccia, degli occhi e della lingua si sviluppano molto prima. Data ora una encefalite nell'epoca anzicennata, non essendo organizzati ancora i centri psico-motori, è possibile lo svolgimento di compenso anzidetto e quindi le sincinesie: i secondi invece, essendo già organizzati, vengono distrutti, e quindi la paralisi o la paresi.

***

Dopo di che si possono fare le seguenti

**Conclusioni:**

1° La sincinesia patologica volitiva tipica è una manifestazione morbosa eccessivamente rara: il caso da me descritto è il decimo del genere che finora si conosca;

2° Essa dev'essere differenziata dalle sincinesie che si avverano negli emiplegici; è intimamente legata con l'organizzazione della corteccia a zona psico-motrice, e viene originata da un processo patologico della corteccia cerebrale prima del 3° o 4° mese della vita intrauterina;

3° Se la sincinesia ha interessato sempre gli arti superiori, e se essa trova la spiegazione in un dato anatomico, il caso mio offre campo ad ulteriori studi per assodare se, come credo, il fascio piramidale laterale reincrociato non si origini tutto od in gran parte, dal centro motore dell'arto superiore, cioè dal segmento medio delle circonvoluzioni rolandiche, tanto più che il decorso del fascio in parola in parte è stato dimostrato, in parte desunto dagli stessi autori Bianchi e d'Abundo.



Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

**Anno XV.** **Roma, aprile 1908** **Vol. XV-M. (fasc. 4).**

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

Laboratorio di istologia e fisiologia generale della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. Magini

## Azione del radium sul pus vaccinico

per il dott. SAMUELE SERENI, assistente e libero docente.

Le ricerche eseguite da varî sperimentatori per studiare quali sono gli effetti prodotti dai raggi e dall'emanazione del radium sopra alcuni microrganismi, patogeni o saprofiti, cromogeni o no, in colture pure (stafilococchi, streptococchi, bacilli tubercolari, del tifo, coli, prodigioso, fluorescente, piocianeo, del carbonchio, ecc.) sono oramai relativamente numerose ed in generale i risultati ottenuti sono abbastanza concordi. Infatti quasi tutti hanno constatato che, in seguito all'azione più o meno prolungata del radium, si ha un rallentamento nello sviluppo delle colture dei microbi o addirittura la morte di questi. Tale azione battericida sarebbe inferiore a quella della luce elettrica concentrata, giacchè con la luce fornita da elettrodi di ferro (raggi ultravioletti) si riesce ad uccidere i bacilli del tifo in uno o due secondi, ma sarebbe superiore di molto sia a quella dovuta ai raggi X, sia a quella della luce concentrata, ed in special modo a quella della luce ultravioletta.

Inoltre dalle suddette ricerche si è potuto stabilire anche che la gravità degli effetti prodotti dal radium sui germi dipende principalmente:

1° Dalla purezza del sale di radio adoprato per le esperienze. L'azione distruttrice sui microrganismi o quella inibitrice sul loro sviluppo è tanto maggiore,

quanto più è puro il campione radifero: gli effetti massimi e più rapidi si hanno con i sali di radio puro [Werner, Bou hard et Balthazard (1)];

2º Dalla distanza dalle colture dei germi alla quale viene applicato il radium. Quanto minore è tale distanza, tanto più pronti e più deleterî per i microrganismi sono gli effetti prodotti da esso. Scholtz (2) ha potuto dimostrare che tenendo il radium in presenza di una coltura di tifo a due millimetri di distanza, i bacilli che si trovavano nella zona sottoposta alle irradiazioni morivano dopo tre ore, mentre tenendolo alla distanza di tre o quattro millimetri la morte dei batteri avveniva soltanto dopo cinque o sei ore, e così via: gli stessi risultati ottenne per gli stafilococchi. Altrettanto hanno potuto constatare per gli altri germi il Werner e il Green (3);

3º Dall'utilizzare le sole irradiazioni del radium, o la sola emanazione, o le une e l'altra. Sembra che il potere battericida maggiore sia dovuto all'emanazione: anzi, secondo alcuni, soltanto questa sarebbe efficace per distruggere o per indebolire la vitalità dei germi: ma, ricerche recentissime [D'Ormea (4)] dimostrano che, anche quando si adoperano per le esperienze dei campioni di sali di radio, contenuti entro tubetti di vetro chiusi alla lampada, l'azione battericida si esplica ugualmente. In tali casi l'emanazione viene senza dubbio arrestata dalla parete vitrea e perciò i risultati ottenuti sono dovuti alle sole radiazioni;

4º Dalla durata dell'esposizione alle irradiazioni o all'emanazione del radium delle colture dei microrganismi. Il potere di distruzione di quello aumenta col prolungarsi di tale esposizione, e mentre da principio si ha soltanto una diminuzione della vitalità dei batterî, in seguito si arriva fino ad averne la cessazione completa (Werner);

5º Dalla specie diversa dei microbi sottoposti all'esperimento. Alcuni di essi sono più sensibili, altri meno all'esposizione di uno stesso campione di sale di radio, pure rimanendo invariate tutte quelle altre condizioni che possono avere influenza sui risultati dell'esperienza. Hoffmann (5), per esempio, ha notato che il prodigioso muore dopo tre ore con cinque milligrammi di bromuro di radio puro, mentre lo stafilococco, con dodici milligrammi dello stesso bromuro di radio puro, muore soltanto dopo ventiquattro ore. In generale i batterî sporigeni sono più resistenti di quelli non sporigeni, e mentre questi, se il sale di radio viene posto alla distanza di un millimetro, muoiono in 2-14 ore, quelli vengono uccisi soltanto dopo 72 ore (Hoffmann, Green);

6º Dalla profondità alla quale si trovano i germi nel terreno di coltura. Tanto le irradiazioni che l'emanazione del radium si approfondano poco nei terreni nutritivi e perciò esplicano la loro azione battericida soltanto alla superficie o al massimo in uno strato piccolissimo del mezzo liquido o solido di coltura [Dorn, Baumann e Valentiner (6)].

Al contrario la diversità dei terreni nutritivi dei germi non ha alcuna influenza nella produzione dei fenomeni sopra indicati, nè avviene alcun cambiamento nei

substrati nutritivi stessi per effetto del radium e per il quale possa venir spiegata l'azione battericida di questo. La prova di ciò è stata data da Pfeiffer e da Friedberg (7), i quali, dopo aver esposte all'azione di una dose di radium delle colture in agar o in gelatina, fatte in capsule di Petri, di germi diversi, seminarono poi nuovamente le parti rimaste sterili per effetto del radium ed ottennero in queste stesse zone lo sviluppo di numerose colonie. Il radio dunque altera le proprietà delle cellule batteriche viventi, ma non i terreni nutritivi.

Occorre tener presente inoltre che, come ha dimostrato la signora Curie, l'intensità dell'irradiazione del radium è proporzionale alla superficie di emissione e che, a partire da uno spessore minimo, è indipendente dallo spessore della superficie radiante. Per conseguenza, visto il prezzo elevato dei sali di radio, è opportuno che, come già si fa per l'impiego terapeutico di questo corpo, anche per eseguire con esso delle ricerche sperimentali, si procuri di distenderlo in uno strato omogeneo e sottile, in modo che una piccola quantità di radio si trovi distesa sopra una superficie la più ampia possibile.

I microbi uccisi per azione del radium non lasciano riconoscere alcun mutamento, di nessun genere, apprezzabile all'esame microscopico.

Recentemente il D'Ormea ha dimostrato anche che il radium inibisce la mobilità dei batteri, ma che tuttavia, quando essi sono divenuti immobili, non hanno perduto la vitalità, perchè con successivi passaggi se ne possono ottenere delle colture. Secondo il D'Ormea, il radium agisce eccitando nei batterî liberi in un mezzo liquido un vero e proprio chemiotropismo negativo.

Ed ora che, insieme ai risultati ottenuti dalle ricerche sull'influenza che il radium esercita sopra diversi microrganismi, ho ricordato rapidissimamente anche le norme che, in base agli studî suddetti, si debbono seguire per raggiungere gli effetti massimi nel più breve tempo possibile, passo a riferire le mie ricerche.

Sebbene la natura del virus vaccinico, come quella del virus vaiuoloso, non sia ancora conosciuta con certezza, tuttavia non vi può essere alcun dubbio che, tanto in un caso quanto nell'altro, debba esistere un virus specifico, vivo ed organizzato, capace di moltiplicarsi, di essere inoculato e di trasmettere la malattia da una persona ad un'altra. E' appunto perchè finora non è stato isolato con sicurezza in coltura pura, l'agente specifico dell'uno e dell'altro virus che non si è potuto risolvere in modo indiscutibile la questione dei rapporti esistenti fra vaccino e vaiuolo, che non si è potuto stabilire cioè, se il virus vaccinico sia soltanto una modificazione del vaiuoloso, ovvero se vi sia una differenza specifica fra le due sostanze infettive. Ed è per la stessa ragione che si discute ancora se il suddetto agente specifico sia uno sporozoo o uno schizomiceto, un germe filtrabile e ultramicroscopico o no.

D'altra parte, per quello che riguarda la conoscenza dei germi patogeni specifici, la scienza si trova oggidì in condizioni presso a poco simili a quelle ora indicate per il vaccino e per il vaiuolo, anche per altre forme morbose, come per

esempio, per la rabbia. Non ostante ciò, è appunto in quest'ultima malattia che è stata studiata da parecchi sperimentatori, sebbene con risultati contradittorî, l'azione del radium [Rehns, Tizzoni e Bongiovanni, Novi, Danysz e Viala, Calabrese (8)].

Inoltre gli effetti prodotti da questo corpo e l'efficacia terapeutica che si può ottenere da tali effetti, sono stati studiati ripetutamente anche in parecchie altre affezioni morbose (cancri, cancroidi, sarcomi, tracoma, ecc.) nelle quali ignoriamo ancora se la causa etiologica sia di natura parassitaria o no.

D'altra parte è pure comunemente noto come sia stato più volte oggetto di ricerca e per ragioni e scopi diversi, il modo di comportarsi del vaccino verso alcuni agenti fisici e chimici. Mi è sembrato quindi che potesse essere utile ed importante studiare anche l'azione del radium sulla linfa vaccinica, quantunque, come ho detto, ci sia ancora sconosciuto l'agente specifico di tale virus.

Come era naturale, ammaestrato dai dati che ho sopra riferiti e che sono stati indicati da coloro che, in precedenza, hanno eseguito delle esperienze sopra microrganismi diversi, ho cercato di mettermi nelle migliori condizioni possibili di sperimentazione, affinchè i miei studi potessero riuscire dimostrativi. E' perciò che ho adoprato dei campioni di sali di radium puro e che li ho fatti agire sopra piccole quantità di pus vaccinico, disteso in strato sottilissimo, alla minima distanza possibile e per un tempo sufficientemente lungo.

Seguendo queste norme, ho compiuto, in stagioni dell'anno differenti, quattro serie diverse di ricerche, nelle quali mi sono sempre servito di linfa vaccinica (gentilmente fornitami dal prof. Tito Gualdi, direttore dell'Ufficio municipale d'igiene di Roma) preparata di recente e attivissima, tantochè, secondo le statistiche municipali, ha dato il 90 % di risulati positivi negli individui rivaccinati. Invece i campioni di radio da me adoprati in queste mie ricerche sono stati due, ma ambedue costituiti da bromuro di radio puro e provenienti dalla Casa Buchler di Braunschweig: ciascuno di essi era racchiuso in una capsula di ebanite coperta superiormente da una lastrina di mica. Uno di tali campioni, di tre milligrammi, era di proprietà del mio amico e collega dottor C. Esdra, l'altro, di cinque milligrammi, apparteneva al Laboratorio di Istologia e Fisiologia generale, diretto dal professore G. Magini, ed io sento il dovere di rinnovare qui, pubblicamente, [i miei più sentiti ringraziamenti tanto al professore Magini che al dottor Esdra, i quali mi hanno permesso di usufruire del loro radio per compiere queste mie ricerche.

Per ottenere le condizioni favorevoli di esperimento da me desiderate e delle quali ho già fatto cenno, mi sono servito della tecnica seguente. Ho adoperato sempre delle scatole di Petri, che sterilizzavo in una stufa a secco tenendole per circa un'ora alla temperatura di 120° C., dopo avervi prima introdotto, in ciascuna di esse, uno di quei vetrini portaoggetti scavati che comunemente si adoprano per allestire dei preparati microscopici a goccia pendente. Deponevo quindi nella escavazione del vetrino portaoggetti una goccia di pus vaccinico, che si distendeva in

un sottile straterello di pochi millimetri di spessore e di circa un centimetro di diametro, e ricoprivo il fondo della scatola di Petri, invece che col coperchio di vetro della scatola stessa, con un coperchio di cartone nel quale avevo in precedenza praticato un foro, in maniera tale che esso corrispondesse alla zona occupata dalla linfa vaccinica e che vi si potesse facilmente incastrare la capsula contenente il radium. Così mi era possibile di avvicinare questo fino alla distanza di circa cinque millimetri dal pus vaccinico e far sì che quest'ultimo fosse separato dal radio soltanto da un piccolo strato d'aria e dalla sottile lamella di mica.

Contemporaneamente, in ciascuna delle quattro serie di esperienze da me praticate, deponevo un'altra goccia della stessa linfa vaccinica che sottoponevo all'azione del radium, in un altro vetrino portaoggetti scavato, adagiato anch'esso entro una scatola di Petri, ma chiusa dal coperchio di vetro della scatola stessa, per difendere il pus da qualunque inquinamento possibile. Avevo cura poi di tenere tanto questo vaccino, che doveva servire per le ricerche di controllo e che non era stato esposto all'azione del radio, quanto quello che vi era stato sottoposto, nelle stesse condizioni di luce, di temperatura, di ambiente, ecc., fino al momento in cui dovevo servirmene.

Nella prima serie di esperienze, mantenni la linfa vaccinica esposta all'azione continua di cinque milligrammi di bromuro di radio puro per circa diciotto ore (primi di marzo del 1906 — vaccino A): nella seconda serie a quella di tre milligrammi, per una durata complessiva di cinquantasei ore, ma in modo discontinuo in tre giorni (fine di marzo del 1906 — vaccino B): nella terza serie all'azione continua di cinque milligrammi per 142 ore (primi di aprile del 1906 — vaccino C) ed infine nella quarta serie a quella continua di cinque milligrammi per 164 ore (primi di ottobre del 1906 — vaccino D).

Per poter constatare quali erano gli effetti prodotti dall'azione del radium sul virus vaccinico non potevo servirmi dei comuni criterî culturali, perchè, come ho già detto, ignoriamo ancora quale è l'agente specifico del vaccino, e perchè d'altra parte l'affermazione dell'Ishigami (9) di averne ottenuto delle colture in terreni speciali, dei quali egli non dice nemmeno la composizione, non è stata confermata da alcun altro osservatore. Ma, per fortuna, possediamo altri due mezzi che ci permettono di giudicare in modo sicuro del grado di attività e di virulenza del vaccino. Essi ci vengono forniti da quella lesione caratteristica che si può provocare con la linfa sulla cornea del coniglio (fenomeno di Guarnieri) e da quell'altra reazione vitale che l'agente del vaccino produce normalmente quando viene inoculato nell'organismo animale, cioè dalla così detta efflorescenza vaccinica. Io ho preferito ricorrere a quest'ultima prova biologica, perchè, quando viene osservata e interpretata bene nei suoi particolari, costituisce il migliore ed il più sicuro criterio per diagnosticare la presenza dell'agente specifico del vaccino ed il suo grado di attività.

Pregai quindi l'egregio dottor Angelici che, per il suo ufficio di medico-vacci-

natore del municipio di Roma, aveva l'opportunità e la possibilità di potere in breve tempo eseguire la vaccinazione su parecchi individui, di voler inoculare la linfa vaccinica da me esposta all'azione del radium e quella di controllo, ad alcuni bambini e giovinetti, ed egli molto gentilmente acconsentì subito.

Gli innesti furono sempre praticati sul lato esterno del terzo superiore delle braccia, in numero di due per ciascun braccio, e gli individui, maschi e femmine, sottoposti alle esperienze, erano tutti di sana costituzione fisica, di età variabile da pochi mesi a quattordici anni, ed esenti da qualsiasi affezione febbrile. La tecnica dell'innesto fu quella usuale e fu eseguita con le cautele le più scrupolose.

Con i vaccini A e B feci praticare sia delle vaccinazioni che delle rivaccinazioni, con quelli C e D soltanto delle prime vaccinazioni. I vaccini **A**, B, C furono inoculati sempre al braccio sinistro, mentre al braccio destro degli stessi individui fu innestato il pus vaccinico normale, ma tenuto, come ho detto, nelle identiche condizioni di ambiente, luce, temperatura, ecc., di quello sottoposto all'azione del radium. Il vaccino D fu sempre inoculato da solo.

Tutti gli individui così vaccinati furono esaminati di nuovo 8-10 giorni dopo che era stato praticato l'innesto, tanto dal dottor Angelici che da me, per constatare l'esito della vaccinazione, ed ebbi cura di tener conto e di prender nota di tutto quello che poteva avere importanza per il mio studio.

Con i quattro vaccini da me designati con le lettere A, B, C, D sono stati innestati ventidue individui ed ecco i risultati ottenuti:

| Nome e cognome | Braccio destro | Braccio sinistro |
|---|---|---|
| | *Individui vaccinati.* | |
| 1° D'O. Fausto 16 marzo 1906 | Due belle pustole di grandezza normale, turgore edematoso e intenso ed esteso arrossamento della cute circostante. Febbre elevata. | Vaccino *A*. Due belle pustole di grandezza ed evoluzione normale, circondate da alone arrossato e da discreta infiltrazione cutanea. |
| 2° G. Guglielmo 22 marzo 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, leggero alone inflammatorio e scarsa infiltrazione della cute. Febbre leggera. | Vaccino *B*. Due belle pustole di grandezza normale, leggero alone arrossato ed infiltrazione della cute. |
| 3° T. Rosa 22 marzo 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, alone inflammatorio e infiltrazione cutanea accentuata. Febbre. | Vaccino *B*. Due belle pustole, grandezza normale, infiltrazione e forte arrossamento della cute. |
| 4° R. Enrico 22 marzo 1966 | Esito negativo. | Vaccino *B*. Due belle pustole, grandezza normale, notevole arrossamento della pelle circostante. Febbre. |
| 5° R. Igino 10 aprile 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, arrossamento e infiltrazione cutanea. Febbre leggera. | Vaccino *C*. Due belle pustole, grandezza normale, piccolo alone arrossato. |
| 6° R. Licia 10 aprile 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, discreto alone inflammatorio e infiltrazione cutanea, leggero stato febbrile. | Vaccino *C*. Due belle pustole, grandezza normale, alone leggermente arrossato. |
| 7° T. Giulia 10 aprile 1906 | Esito negativo. | Esito negativo. |
| 8° D. M. Maurizio 10 aprile 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, rossore e infiltrazione della pelle circostante. Febbre leggera. | Vaccino *C*. Due belle pustole di mediocre grandezza, piccolissimo alone leggermente arrossato. |
| 9° A. Ugo 10 aprile 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, leggero arrossamento e infiltrazione cutanea. Febbre leggerissima. | Vaccino *C*. Una bella pustola, grandezza normale, piccolissimo alone roseo. |
| 10° P. Antonio 10 aprile 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, larga areola di una tinta rosso vivo, infiltrazione della cute. Febbre. | Vaccino *C*. Due belle pustole, grandezza normale, piccolo alone inflammatorio |
| 11° A. Adalgisa 16 ottobre 1906 | . . . . . . | Vaccino *D*. Due piccole pustole senza arrossamento nè infiltrazione della cute circostante, evoluzione ritardata. Assenza di febbre. |

| Nome e cognome | Braccio destro | Braccio sinistro |
|---|---|---|
| 12° G. Regina 16 ottobre 1906 | . . . . . . | Vaccino *D*. Tre pustole mediocri circondate da un leggero alone roseo con modica infiltrazione cutanea. Febbre leggera. |
| 13° C. Tullio 16 ottobre 1906 | . . . . . . | Vaccino *D*. Tre belle pustole, grandezza quasi normale, leggero alone inflammatorio, infiltrazione non molto estesa. Febbre discreta. |
| 14° M. Ines 16 ottobre 1906 | . . . . . . | Vaccino *D*. Tre belle pustole, grandezza normale, leggera infiltrazione cutanea e alone roseo non molto esteso. Leggera e transitoria elevazione febbrile. |
| 15° B. Fausto 16 ottobre 1906 | . . . . . . | Vaccino *D*. Due piccole pustole, assenza di rossore, di infiltrazione della cute e di febbre, evoluzione delle pustole vacciniche ritardata. |
| 16° P. Gaetano 16 ottobre 1906 | . . . . . . | Vaccino *D*. Due piccole pustole con evoluzione ritardata, assenza di rossore, di infiltrazione della cute e di febbre. |

*Individui rivaccinati.*

| Nome e cognome | Braccio destro | Braccio sinistro |
|---|---|---|
| 17° O. Clementina 16 marzo 1906 | Esito negativo. | Vaccino *A*. Esito negativo. |
| 18° B. Luigia 16 marzo 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, intenso arrossamento ed infiltrazione della cute circostante. Febbre. | Vaccino *A*. Una bella pustola, grandezza normale, notevole infiltrazione cutanea e alone arrossato. |
| 19° P. Fernando 22 marzo 1906 | Esito negativo. | Vaccino *B*. Esito negativo, |
| 20° P. Augusto 22 marzo 1906 | Esito negativo. | Vaccino *B*. Una bella pustola, grandezza normale, stretto alone inflammatorio. Febbre leggera e di breve durata. |
| 21° G. Francesco 22 marzo 1906 | Esito negativo. | Vaccino *B*. Esito negativo. |
| 22° T. Umberto 22 marzo 1906 | Due belle pustole, grandezza normale, esteso alone inflammatorio e accentuata infiltrazione cutanea. Febbre. | Vaccino *B*. Due belle pustole, grandezza normale, discreto alone inflammatorio, infiltrazione della pelle circostante. |

Come si vede dunque, sebbene le condizioni di esperimento da me usufruite per compiere queste mie ricerche, fossero le migliori possibili, date le nostre conoscenze attuali su questo argomento, affinchè le radiazioni del radium potessero esplicare la maggiore efficacia sul virus vaccinico, pure gli effetti prodotti da quello sulla virulenza e sulla attività della linfa sono stati negativi o per lo meno tanto deboli da poter essere appena apprezzabili.

Infatti il pus vaccinico sottoposto nel modo che ho indicato all'azione di tre o di cinque milligrammi di bromuro di radio puro per un tempo più o meno lungo, non solo diede luogo allo sviluppo di pustole vacciniche in tutti i casi nei quali lo stesso pus, ma non sottoposto ad alcun trattamento speciale, attecchì normalmente, ma anche in due casi nei quali quest'ultimo aveva dato risultati negativi. Inoltre col vaccino D, inoculato sempre da solo, ottenni in tutti i casi la reazione vitale caratteristica, cioè la efflorescenza vaccinica.

In nessun caso constatai che, in seguito all'innesto del vaccino esposto alle irradiazioni del radium, si verificassero degli inconvenienti spiacevoli o delle complicazioni morbose di qualunque genere, ovvero delle altre manifestazioni di fatti anormali o patologici, sia locali che generali.

I diversi osservatori che hanno studiato l'azione del radium sui microrganismi, hanno potuto constatare che, in buone condizioni di esperimento, occorrono 72 ore per uccidere le spore del carbonchio, mentre, per altri batterî, bastano soltanto poche ore. Perciò io cominciai le mie esperienze facendo agire il radium sulla linfa vaccina soltanto per diciotto ore: ma avendo verificato che in questo modo la virulenza e l'attività del vaccino non subivano alcuna attenuazione apprezzabile, nelle serie di esperienze successive ho aumentato sempre più la durata di tale esposizione, fino ad arrivare ad un massimo di 164 ore, cioè di più di otto giorni.

Ma, anche dopo un'esposizione così prolungata alle irradiazioni del radium e che è di gran lunga superiore a quella sufficiente per uccidere le spore del carbonchio, il virus vaccinico era ancora attivo e virulento, ed in generale l'evoluzione vaccinica, cioè la successione dell'insieme dei fenomeni locali e generali, fu normale. Tuttavia, come risulta dalla tabella che ho riportato, in alcuni casi le dimensioni delle pustole furono un po' più piccole del normale, misurando appena mezzo centimetro di diametro, ed il periodo di incubazione fu un po' più lungo del consueto. Ciò sta ad indicare che il grado di attività del vaccino doveva essere alquanto diminuito e che la sua virulenza specifica era attenuata.

Invece ho potuto notare che, quanto più a lungo aveva agito il sale di radio sul materiale di innesto adoprato per le inoculazioni, tanto più spiccati erano i catatteri tipici e caratteristici delle pustole che ne seguivano. Col vaccino D, cioè con quello che per più lungo tempo era stato esposto alle irradiazioni del radium, le pustole vacciniche, che avevano un aspetto perlaceo spiccato, ebbero un'evoluzione ideale perchè in tre casi il loro sviluppo non fu accompagnato mai da reazione infiammatoria intensa e dolorosa, nè da alcuna elevazione febbrile. Ed anche negli

altri tre casi, nei quali le pustole erano circondate da un leggero e stretto alone roseo, con un'infiltrazione minima della cute circostante, la reazione generale febbrile fu leggerissima e transitoria.

Ma ciò si spiega facilmente.

Come si sa, per esperienze ripetutamente controllate, la linfa vaccinica purissima, non provoca mai nè infiltrazioni, nè aloni infiammatorî, nè febbre, e questi inconvenienti e quelle altre conseguenze ancora più spiacevoli, perchè più gravi e pericolose, delle quali può essere occasione l'innesto del vaccino, come per esempio le eruzioni cutanee multiformi, l'eresipela, i flemmoni, le linfoadeniti, le forme setticoemiche, ecc., sono dovute invece ad altri germi patogeni che, fino dall'origine o in seguito, hanno inquinato accidentalmente il vaccino stesso. Ora, siccome con la maggior durata dell'azione del radium sul pus vaccinico deve aumentare il numero dei germi estranei ad esso che vengono distrutti, si comprende come i caratteri delle pustole ottenute siano tanto più tipiche e caratteristiche quanto più lungo è stato il trattamento della linfa con il radium.

Per conseguenza l'esposizione del pus vaccinico all'azione del radium potrebbe essere un ottimo mezzo per rendere batteriologicamente puro il vaccino animale, perchè mentre i germi estranei vengono uccisi, la virulenza e l'attività di quello non viene distrutta. Si otterrebbe così un vaccino puro e ideale perchè virulento soltanto in modo specifico e scevro dal pericolo di poter essere apportatore di quelle altre infezioni, locali o generali, che talora complicano la vaccinazione e per le quali sono state sollevate tante obbiezioni, non del tutto infondate, a questo mezzo profilattico. Ma purtroppo, principalmente per il costo elevatissimo del radium, non si può sperare che questo possa diventare un metodo di comune ed estesa applicazione pratica per spogliare il vaccino di quegli elementi che possono conferirgli delle proprietà patogene, pur mantenendone attiva e pressochè inalterata la virulenza specifica.

La grande resistenza che, come risulta da queste mie ricerche, offre il virus vaccinico all'azione del radium, non contrasta con le altre cognizioni che già abbiamo a questo riguardo. Si sa infatti che il pus vaccinico, come il vaiuoloso, attaccato a oggetti di vestiario o a biancherie, le quali siano state riposte, conserva a lungo la propria virulenza e attività specifica. Così pure lo stesso metodo di epurazione della polpa e della linfa vaccinica, consacrato oramai dall'esperienza di parecchi anni, epurazione ottenuta per mezzo dell'azione dell'invecchiamento e della glicerina, è fondato appunto sulla differenza di resistenza che il virus specifico del vaccino e gli altri germi che inquinano questo, oppongono ai due agenti suddetti e perciò anch'esso conferma la grande resistenza e tenacità di cui è dotato il virus vaccinico.

Ho detto che questi da me riferiti sono gli effetti prodotti dalle irradiazioni del radium sul pus vaccinico, ma certamente in queste mie esperienze bisogna tener conto anche della emanazione, perchè, senza dubbio, anche essa ha potuto

spiegare la sua azione sulla linfa. Ed invero i campioni di sali di radio da me adoprati non erano contenuti entro tubetti di vetro chiusi alla lampada che, come è noto, non permettono in modo assoluto la fuoriuscita della emanazione, ma in capsule di ebanite coperte da una lamina di mica. Ora io ho potuto constatare che avvicinando per qualche tempo alla capsula contenente il radio un fazzoletto, si riusciva poi a scaricare con esso un elettroscopio: ciò significa che il fazzoletto era diventato radioattivo ed è noto che la radioattività indotta non può essere dovuta che alla emanazione.

Aprile 1907.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Richard Werner. *Ueber die Radiumwirkung auf Infektionserreger und Gewebsinfektion.* Münchener Medizinische Wochenschrift, 1905, n. 34, pag. 1625-1627.

— Ch. Bouchard et Balthazard V. *Action de l'émanation du radium sur les bactéries chromogenes.* C. R. de l'Académie des Sciences, t. CXLII, pag. 879, 2 avril 1906.

2. Scholtz W. *L'azione fisiologica dei raggi del radium e il loro uso terapeutico.* Deutsche mediz. Wochenschrift, 14 gennaio 1904, n. 3.

3. Green A. B. *A note on the action of Radium on microorganisms.* Journal of State Med., vol. 12, n. 7, pag. 403, July (refer. in Baumgarten Jahresbericht, 1904).

4. D'Ormea Guido. *Contributo alle ricerche sull'azione battericida dei raggi Becquerel.* Il Policlinico, anno XIV, 1907, fasc. 3°, sez. med., pag. 123.

5. Hoffmann W. *Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen auf Bakterien.* Hyg. Rundschau, 1903, Jahrg. 13, pag. 913, n. 18.

6. Dorn E., Baumann E., Valentiner S. *Ueber die Einwirkung der Radiumemanation auf pathogene Bakterien.* Zeitschrift für Hygiene, 1905, t. LI, pag. 328-334.

7. Pfeiffer R. und Friedberger E. *Ueber die Bakterientötende Wirkung der Radiumstrahlen.* Berliner klinische Wochenschrift, 1903, pag. 640 e 700.

8. Rehns. *Sur quelques effets du radium.* Comptes rendues de la Société de Biologie, 24 marzo 1905.

— Tizzoni G. e Bongiovanni. *L'azione dei raggi del Radio sul virus rabido in vitro e sull'animale.* 1ª comunicazione preventiva alla R. Accademia delle Scienze di Bologna, 9 aprile 1905. Riforma Medica, n. 18, 6 maggio 1905, pag. 485.

— Tizzoni G. e Bongiovanni. *La cura della rabbia con i raggi del radio.* 2ª comunicazione preventiva alla R. Accademia delle Scienze di Bologna, 28 maggio 1905. Riforma Medica, n. 30, 29 luglio 1905, pag. 818.

— Tizzoni G. e Bongiovanni. *Ancora sulla cura della rabbia con i raggi del Radio e sul loro meccanismo di azione.* 3ª comunicazione preventiva al Congresso internazionale di Liegi per lo studio della Radiologia e della Ionizzazione, settembre 1905. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 127, 22 ottobre 1905.

— Tizzoni G. e Bongiovanni. *Sull'azione curativa dei raggi del Radio nella rabbia da virus di cane.* 4ª comunicazione preventiva. Riforma Medica, n. 50, 16 dicembre 1905, pag. 1380.

— Calabrese Alfonso. *Sull'azione del Radio sul virus rabico.* Riforma Medica, anno XXII, n. 2, pag. 34, 13 gennaio 1906.

— Calabrese Alfonso. *Intorno alla cura della rabbia col radio*. Gazzetta internazionale di Medicina, anno IX, luglio 1906, n. 78.

— I. Danysz. *De l'action du radium sur le virus rabique*. Annales de l'Institut Pasteur, 1906, n. 3, pag. 206.

9. Ishigami. *Ueber die Kultur des Vaccine, resp. Variolaerregers*. Centralblatt für Bakteriologie, 1902, Bd. XXXI, n. 15.

---

II.

Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Genova
diretto dal prof. E. Maragliano

# La semeiologia della reazione agglutinante nella tubercolosi

Nota del dott. MASSINI LUIGI, assistente.

## I. — La dottrina della reazione agglutinante.

Le ricerche del Widal sulla siero-diagnosi tifosa indussero molti e per molto tempo a considerare il potere agglutinante degli umori come un mero elemento diagnostico. Il che sia detto pure della reazione agglutinante nella tubercolosi, reazione che da molti fu riguardata come un puro espediente rischiaratore di diagnosi. Ma a chi ben rifletta, altre considerazioni sono da fare sul fenomeno, la importanza del quale pare intimamente legata alle leggi biologiche dei processi organici reattivi contro le invasioni ed azioni batteriche e le infezioni.

Ond'è che a ben giudicare della semeiologia del potere agglutinante nella infezione tubercolare ed in altre, bisogna che questo sia studiato in ogni sua modalità e variazione, e considerato non a sè, ma insieme cogli altri sintomi della infezione e della difesa organica. I problemi concernenti la semeiologia della reazione agglutinante dei tubercolotici sia rispetto alla siero-diagnosi, sia alla siero-prognosi, sono stati, e tuttavia sono oggetto di osservazione e studio ai patologi e clinici; e di essi problemi alcuni possono dirsi risoluti, altri in via di risoluzione. Varietà di agglutinamento nei tubercolotici, sue relazioni colle diverse forme, localizzazioni e fasi della malattia; sua importanza nello studio dei processi difensivi, ed immunità; suo significato diagnostico e prognostico; tali sono i problemi che ha dinanzi ogni investigatore dell'interessante fenomeno.

Dal 1898, anno nel quale l'Arloing scoprì le *colture liquide omogenee del bacillo* tubercolare valendosene per la siero-diagnosi della infezione nell'uomo, P. Courmont ed altri sperimentatori, tra i quali Ascoli, Balme, Bendix, Berthelon, Buard, Carrière, Descoz, Dieulafoy, Ferré, Hawthorn, Humbert, Kazarinov, Jemma, Lagriffoul,

Goggia, Leyden, Salomon, Maragliano (*senior*), Marzagalli, Marchetti, Marini, Massini, Mongour, Nilus, Ravaut, Romberg, Tarchetti, Stefanelli, Thomescu, Widal, ecc., diedero opera a ricerche sperimentali sopra i nuovi bacilli omogenei, sulle condizioni necessarie alla reazione agglutinante, sulle leggi ond'essa s'effettua e svolge nonchè sul significato clinico semeiotico, sull'importanza sua diagnostica, e prognostica.

Alcuni osservatori tra cui Beck, Dieudonnè, Beyer, Fränkel, Grazia, Nobele, Rabinowitsch, Ruitinga, e qualche altro hanno negato ogni valore alla reazione agglutinante, basandosi sui loro risultati negativi. Ma P. Courmont giustamente osserva che spesso ad alcuni sperimentatori venne meno un soddisfacente risultato, per il fatto di una tecnica poco corretta, di una interpretazione poco esatta, e di una conoscenza poco precisa del metodo.

Alla tecnica occorrono colture di tubercolosi umana omogenee, di un bacillo tubercolare facilmente agglutinabile, ricorderemo che Arloing e Courmont, dimostrarono che non è di tutte le colture uguale la proprietà agglutinante, e fecero rilevare che i cattivi risultati ottenuti da Ruitinga (e qualche altro) erano da attribuirsi all'uso di bacilli non omogenei, e poco o punto agglutinabili. Gli sperimentatori Lionesi consigliano di adoperare colture di circa 35 giorni e diluirle 50-60 volte con acqua salina (all'8%) sterilizzata, e di usare questa diluizione anzichè colture brute e giovani. Bisogna conservare a freddo ed allo scuro uno o più sieri di confronto, dei quali sia determinato il potere agglutinatore. Questo siero serve al controllo dell'agglutinamento delle colture diluite, che non saranno adoperate se non quando diano col siero di confronto il grado di agglutinazione in un determinato tempo, che per lo più varia da 3 a 5 ore. Il paragone fra i sieri da esperimento col siero di confronto per una data coltura diluita evita cause di errore dovute specialmente alla instabilità delle colture stesse. Per i sieri di adulti si faranno miscele di essi in colture diluite a $^1/_5$, $^1/_{10}$, $^1/_{15}$ ecc. Non va tenuta nota che delle reazioni nitide visibili ad occhio nudo in 3-5 ore.

Dagli studi e dalle relazioni fatte intorno al fenomeno possiamo concludere che non sempre, nè tutti seppero adeguatamente e conseguentemente seguire il metodo, e meno ancora inferirne l'importanza semeiotica.

***

Anzitutto è da por mente che la reazione agglutinante non è punto specifica di per sè stessa, ma è tale solamente in determinate condizioni per la sua *valutazione quantitativa*. Infatti è risaputo che i sieri normali di numerose specie animali agglutinano il bacillo di Koc, il *bacterium coli*, ed altri ancora.

Inoltre la valutazione quantitativa della reazione varia col variare della età.

Il siero delle vacche agglutina il bacillo tubercolare ad un quinto; mentrechè il siero dei vitelli e delle giovenche non agglutina affatto, come ebbe ad osservare Arloing.

*La reazione agglutinante è positiva per un dato bacillo, quando la sua valutazione è superiore alla cifra ordinaria del potere agglutinante del siero dei soggetti normali della stessa specie animale ed età.*

Quanto importi alla clinica umana lo studiare con nuove ricerche le variazioni della siero-reazione in relazione colla varietà individuale, non è chi non vegga, ed è quanto stiamo ricercando da qualche tempo affine di ottenere risultati utili alla interpretazione, ed al significato biologico e semeiotico del fenomeno.

***

Bisogna ricordare che la reazione agglutinante non isvela solamente e sempre le infezioni in atto.

Il Widal aveva rilevato che la proprietà agglutinante del siero si manifestava durante le fasi attive ed acute dell'infezione, e persisteva poi per un certo periodo di immunità. Difatti essa sussiste ancora dopo il periodo attivo della malattia. Il fenomeno è ormai ammesso e notato tanto per l'infezione tifosa, quanto per la tubercolare. Giova però notare che se per l'una è facile riconoscere e determinare il momento della guarigione, per l'altra ciò non è così agevole. Per la qual cosa la reazione agglutinante non dimostra soltanto che l'organismo è colpito dall'infezione attiva, ma dimostra ancora che questo è impregnato di sostanze, le quali sono il risultato delle azioni tossi-infettive passate e delle reazioni organiche tuttavia permanenti.

Allo sviluppo della reazione agglutinante possono influire sia i germi infettivi, sia i loro prodotti riversati per l'organismo.

Arloing, E. Maragliano con altri hanno potuto conferire sperimentalmente il potere agglutinante agli umori degli animali trattati con tubercoline, od altri veleni tubercolari.

Il Courmont ritiene che nell'uomo il potere agglutinante può essere prodotto talora dall'impregnazione dell'organismo di tossine elaborate dai germi tubercolari, i quali non abbiano ancora ingenerato apprezzabili lesioni strutturali, nè determinato rilevanti localizzazioni o focolai tubercolari nell'organismo colpito. Difatti un alto potere agglutinante fu dallo sperimentatore dimostrato sopra gatti alimentati con prodotti tubercolari, mantenuti in vita in buone condizioni di salute, e di poi uccisi. Alla necroscopia di essi furono trovati segni di lesioni strutturali specifiche.

Ed il Maragliano ha pure dimostrato un forte potere agglutinante nel latte delle mucche, e nelle uova (specialmente nel tuorlo) delle galline trattate.

Tutti questi fatti comprovano che l'agglutinamento dei germi è indice di una infezione presente, o passata, nonchè di un processo biologico determinatosi nell'organismo per l'avvelenamento di tossine specifiche. La reazione agglutinante può illuminare la diagnosi patogenetica d'una malattia cronicizzante, o della quale permangano postumi, disordini o turbe funzionali od organiche. Un paziente affetto da vizi cardiaci, che offre una fenomenologia riferibile a lesioni miocarditiche, od a lesioni renali (lesioni idiopatiche, forme criptogenetiche), il quale abbia elevato e persistente potere agglutinante del suo siero di sangue sul bacillo del Koch, può ragionevolmente farci pensare ad una origine tubercolare del processo morboso. Così Teissier e Courmont riuscirono a svelare processi di endocardite e miocardite tubercolare, la natura patogenetica dei quali difficilmente sarebbe stata altrimenti determinata in vita all'esame clinico dell'infermo.

***

Dinanzi ad una siero reazione positiva sul bacillo tubercolare in un uomo (il quale non presenti alcun fatto morboso clinicamente apprezzabile) non si deve dedurne che in quell'organismo vi siano le tipiche e note lesioni strutturali specifiche, ma si deve soltanto ritenere, come dice il Courmont, che *Ce sujet est imprégné de toxines de la tuberculose.*

Egli è perciò che non sarà mai abbastanza ripetuto che è la sola osservazione clinica quella che deve e può intendere ed applicare con esatti criteri i reperti del laboratorio, collegandoli con tutta l'altra sintomatologia (anamnestica, fisica e funzionale) che ad ogni singolo individuo rileva ed esamina la clinica stessa.

E valga il vero: la reazione agglutinante sarà *sintomo probativo* ogni volta che apparirà positiva in un paziente, la cui sindrome fenomenica corrisponda al quadro nosografico dei processi tubercolari. Mentre poi la stessa reazione agglutinante sarà probabile *sintomo premonitore*, se dimostrata in un soggetto ad apparenti buone condizioni di salute. In quest'ultimo caso essa potrebbe anche essere *sintomo postumo* di un lieve processo infettivo specifico passato e guarito, ovvero domato e circoscritto.

***

Alla reazione organica manifestatasi durante e dopo l'infezione è dunque dovuta la proprietà agglutinante degli umori, e la siero reazione. La genesi di essa va collegata strettamente coi processi biologici suscitatisi in seno agli organismi, colpiti dai batteri patogeni invasori, e dalle infezioni. Durante le reazioni o difese dell'organismo contro l'infezione, la reazione agglutinante offre particolarmente un crescente e massimo potere nei momenti di vittoria, quando cioè l'organismo sta trionfando alle prime fasi dell'azione batterica, e quindi sul decorso del processo infettivo. Mentre che essa offre deficiente e minimo potere, quando l'organismo va in isfacelo per la virulenza e diffusione del processo morboso, e quindi l'esito letale appare prossimo. Questi fatti ormai sono stati chiaramente dimostrati dal Courmont in Francia per l'infezione tubercolare e tifica, dal Maragliano in Italia, e in Francia dal Griffon per la infezione pneumonica. Essi dimostrano evidentemente la reazione organica difensiva contro l'azione invasiva batterica, e l'infezione.

## II. — L'importanza semeiologica della reazione agglutinante.

Sopra 1200 soggetti si notarono 90 % di reazioni agglutinanti positive in tubercolotici bene diagnosticati, 40 % di reazioni agglutinanti positive in malati non clinicamente accertati tubercolotici, ed il 30 % di reazioni agglutinanti positive in soggetti apparentemente sani.

La varietà della reazione agglutinante nei tubercolotici varia col variare della forma clinica, della localizzazione del processo, della intensità, virulenza e gravezza

dell'infezione, e varia anche col variare dell'età. Le tubercolosi localizzate, circoscritte, le esterne o chirurgiche, appaiono per lo più dotate di un potere agglutinante minore rispetto alle tubercolosi viscerali (polmonari) e alle sierose, specialmenta pleuriche e peritoneali.

La reazione agglutinante manifesta un minimo potere a partire dai primi anni della vita, si mantiene scarsa nella prima età per poi progredire verso l'età giovanile, e raggiungere il suo massimo nell'età adulta. Diminuisce quindi progressivamente nell'età senile, quando la tubercolosi pare meno frequente, o meno manifesta. Così hanno dimostrato Descos nei giovani e Froment nei vecchi. La reazione agglutinante è tanto meno intensa quanto più grave, virulento, rapido si dimostra il processo infettivo. Ciò fu osservato specialmente nelle tubercolosi avanzate e in evoluzione, negli stati di vera e propria tisi, nei pazienti colpiti da forme diffuse generali, miliariche, granulose, nelle forme meningee, ed in tutti i decorsi acutissimi e pressochè letali. Il Banti ha notato l'assenza della sierodiagnoisi generale in pazienti colpiti da tubercolosi miliare. Il fatto in verità è quasi sempre costante, nè deve punto meravigliare, poichè in questa forma la reazione organica e debole, quasi nulla, ed il potere della reazione agglutinante sta appunto in ragione diretta della resistenza individuale, e sta in ragione inversa della virulenza della infezione.

Si manifesta invece alta nei casi benigni, facilmente trattabili: pleuriti, tubercolosi degli apici, pericarditi secche, bronchioliti, polmoniti interstiziali, peritoniti circoscritte, tubercolosi enteriche localizzate, alcune forme articolari, ganglionari e linfatiche a decorso benevolo e facilmente trattabili. Nelle adeniti tubercolari diffuse fu per lo più trovata una scarsa e quasi nulla siero-reazione; mentre che nelle forme circoscritte specialmente di adenite cervicale, fu notata evidente ed intensa. Inoltre fu osservato che la reazione agglutinante all'inizio di un processo tubercolare appare minima, mentre va poi aumentando col progressivo miglioramento delle condizioni locali e generali, raggiungendo un potere massimo nei momenti della guarigione: mentre che diminuisce gradualmente e talvolta fino a scemare col progrediente aggravamento della malattia, accennando spesso al prossimo infausto esito di essa. L'intensità della reazione agglutinante è quindi segno di vivace reazione organica ed espressione di resistenza contro l'infezione, per quanto non significhi vittoria finale sul decorso della malattia. *Non bisogna perciò darle un valore maggiore di quello che ha, nè estenderne il significato.* La scarsa e decrescente reazione agglutinante può da una banda significare che l'infezione è virulentissima e intensa, dall'altra che l'organismo offre una resistenza deficiente e fiacca. Il Romberg ha studiato la questione se la reazione agglutinante svelava sia le tubercolosi spente, inattive, sia le tubercolosi in evoluzione. Ma a vero dire non è agevole cosa il determinare se una lesione apparentemente guarita sia tale in realtà, o se piuttosto trovisi in istato di latenza: e conseguentemente se la reazione agglutinante in tali casi corrisponda ad un processo postumo, oppure ad un processo persistente, ma silenzioso. Bisogna rammentare poi che la reazione agglutinante spesso si mantiene elevata anche dopo la guarigione, per quanto non ci sia ancora dato di poter determinare per quanto tempo essa persista, e quando venga meno.

***

La reazione agglutinante fu trovata anche sopra soggetti apparentemente sani, e come vedremo poi, parlando della tecnica e suo significato, fu anche trovata nel decorso di altri processi morbosi infettivi (tifo, eresipela, reumatismo articolare, endocardite) nonchè in alcune intossicazioni (mercurialismo, saturnismo) (?). Il fatto come vedremo poi è stato variamente interpretato.

Il sintomo o fenomeno della reazione agglutinante va perciò studiato in ogni sua varietà; la clinica interroga il laboratorio, quando lo crede necessario; questo riferisce alla clinica i risultati, che essa a sua volta esamina ed applica ad ogni singolo caso, servendosene come elemento di diagnosi. Evitate le cause di una tecnica meno che esatta, bisognerà evitare le cause di una inadeguata interpretazione e di una inadatta applicazione.

La reazione agglutinante fatta col siero di sangue va sotto il nome di *sierodiagnosi generale*, poichè è espressione della compartecipazione dell'intero organismo al processo morboso, del quale però non può indicare la sede. A tal uopo gioverà, quando sia possibile, la *sierodiagnosi locale*, utile spediente di diagnosi diretta dei processi circoscritti e territoriali, di flogosi specifiche localizzate alle sierose pleuriche, peritoneali. La sierodiagnosi locale gioverà nello studio di processi morbosi con versamenti liquidi nelle cavità sierose. Essa si fonda sul fatto di una reazione agglutinante manifestata sul bacillo dai liquidi morbosi, estratti dalle cavità sierose colpite. In pleuriti tubercolari l'elevazione del potere agglutinante induce a prognosi fauste, mentrechè la diminuzione o l'assenza è indizio di infauste prognosi.

E' ben vero che la ricerca del bacillo nei territori colpiti può essere utile, ma la sierodiagnosi locale ha il vantaggio di comprovare oltrechè l'infezione, anche le modificazioni umorali sopravvenute *in loco*, sotto l'influenza o azione del germe, e la reazione dei tessuti vicendevolmente.

Una sieroreazione positiva a partire da 1 per 5 con un liquido estratto da cavità pleurichè, è segno probativo della natura tubercolare del processo. Ricorderemo ancora che la sierodiagnosi generale, spesso completa la locale, e viceversa. Notisi che quasi costantemente il liquido encefalo-rachidiano nei processi meningitici dà reazioni negative. Negli idrarti, nell'idrocele, si hanno fatti non bene accertati, e che non permettono ancora conclusioni determinate. Per i liquidi peritoneali vi è molta analogia coi dati offerti da liquidi pleurici, per quanto abbiamo minori osservazioni in proposito.

La reazione agglutinante nello studio delle pleuriti appare di sussidio alla prognosi, e permette di fare la cosidetta *sieroprognosi*. Le pleuriti tubercolari con versamenti quanto più tendono alla guarigione, tanto più intenso manifestano il potere della reazione agglutinante.

***

Dalla rassegna delle storie clicniche dell'istituto di Genova, e da osservazioni di numerosi autori possiamo concludere che il potere agglutinante della reazione agglutinante nei tubercolotici, praticato rigorosamente, può essere sintomo di non

dubbia importanza, da apprezzarsi nelle sue modalità e variazioni, mettendolo sempre in relazione colle forme, localizzazione, stati di gravezza del processo ossia con tutta la sindrome fenomenologica offerta da ciascuna individualità, clinicamente investigata. *Ciò che poi conferisce al potere della reazione agglutinante un valore certo è solamente la esatta valutazione quantitativa*; il che dimostra che il potere agglutinante può essere prezioso elemento semeiologico sia riguardo alla sierodiagnosi generale, sia alla sierodiagnosi locale, nonchè alla siero-prognosi. La reazione agglutinante positiva ha clinicamente importanza nei casi di legittima *suspicione* d'una infezione tubercolare. Mentrechè la sierodiagnosi negativa, al pari degli altri reperti negativi ha clinicamente poco o punto importanza, per quanto il Ferrè, come vedremo, dia anche ad essa un certo valore.

Sta al clinico di interpretarne i risultati. Sarà sempre utile cosa praticare la reazione agglutinante nelle forme torpide, cronicizzanti, latenti o larvate. Fu detto che esiste una quasi perfetta uguaglianza di cifre fra il numero dei casi di tubercolosi latenti, dimostrati dalla sieroreazione, e il numero dei casi rilevati dalla reazione alla tubercolina del Koch. Dei due procedimenti è certamente da preferire il primo, come testè ha scritto Augusto Murri, non offrendo la reazione agglutinante alcuno di quei pericoli, o timori, che qualche osservatore ha invece veduto nel secondo metodo. Parve infatti alcune volte che la tubercolina (T. V.) abbia suscitate flogosi reattive imponenti, e riacceso focolai larvati, domati e circoscritti che precedentemente passavano quasi inosservati nel paziente.

Le reazione agglutinante può avere importanza patogenetica e postuma, quando giovi alla dimostrazione di forme estinte, o reliquati, oppure di lesioni post-tubercolari, o paratubercolari.

Il potere x della Ra. (reazione agglutinante) degli umori nella tubercolosi sta in ragione diretta della Ri. (resistenza individuale); e sta in ragione inversa della Vi. (virulenza dell'infezione).

Il che può essere espresso colla seguente formula:

$$\frac{x}{Ra.} = \frac{Ri.}{Vi.}$$

Potremo così fare la sieroprognosi, ricordando che il potere x della reazione agglutinante è deficiente e talora assente in forme avanzate o gravissime; mentre è alto e crescente in forme benigne, in via di guarigione, quando si va effettuando nel paziente la reintegrazione organica e funzionale degli organi o tessuti colpiti. Perocchè essa rivela la reazione difensiva manifestata dall'organismo su batteri invasori e su l'infezione.

Con ciò non è detto che essa sostituisca la diagnosi clinica; mentre in verità essa è soltanto un elemento richiesto spesso dalla clinica, per la risoluzione del problema diagnostico. Questo parte sempre originariamente dalla clinica, la quale si vale dei necessari dati attinti alle più svariate ricerche di sala e di laboratorio per sciogliere il problema imposto.

### III. — Il significato della reazione agglutinante nella tecnica.

Alcuni fecero restrizione al valore dei risultati offerti da una tecnica anche esatta della reazione agglutinante. Per brevità tralasceremo la descrizione della tecnica degli sperimentatori lionesi, quella del Ferré e del Buard, ed il metodo del Maragliano-Marzagalli, del quale abbiamo trattato in altre pubblicazioni. L'obbiezione che si fa a riguardo dalla reazione positiva trovata in individualità apparentemente normali, può essere confutata della difficoltà stessa che spesso si incontra nel poter provare che il soggetto esaminando sia in condizioni di assoluta integrità fisiologica o invece abbia una qualche tara morbosa, o carattere di *morbilità*. Forse qui è il caso di ripensare che la reazione varii col variare del tipo, e dell'individualità clinicamente investigata, e potrebbe essere obbietto a studi e ricerche sui fenomeni della *varietà*, secondo la concezione filosofica del metodo naturalista di Achille De Giovanni. Il Ferré a buon diritto insiste che nell'ammettere e nel negare la probabile infezione nei pazienti sospetti, bisogna valersi non mai di un solo, ma di tutti i metodi ausiliari adatti a rilevare l'infezione stessa.

L'altra obbiezione che si riferisce alla reazione positiva osservatasi in malati colpiti da malattie infettive acute (ileotifo, polmonite, influenza, infezione puerperale, ecc.), solleva una questione assai complessa e non peranco risoluta. Se talora si è osservata questa reazione in tali infezioni, si potrebbe pensare che i pazienti oltre la malattia in atto, recassero germi tubercolari. Ma il numero dei casi citati dagli osservatori al Congresso di Parigi fu così grande, da non poter ammettere questa concomitanza di infezioni.

Per quanto bisogna por mente al fatto spesso osservato, e cioè che il reperto anatomo-patologico di infermi deceduti per malattie acute svariate ha svelato alterazioni strutturali di antica data riferibili a postumi di processi tubercolari, che dalla storia clinica apparvero passati inosservati durante la vita. Questo fatto fu da noi osservato in alcuni casi, alcuni anni or sono, durante il periodo di assistentato all'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Genova.

Ma per quei casi ove fosse da escludere assolutamente la concomitanza della infezione tubercolare alcuni autori, fra cui Besançon e Labbé per ispiegare la presenza di una reazione agglutinante sul bacillo tubercolare in malattie acute, ritengono che le potenti agglutinine sviluppate dal bacillo tifico, o dal pneumococco (agglutinine che secondo Ferré non possederebbero una assoluta specificità) rimetterebbero il germe tubercolare nelle sue condizioni originarie. Poichè è saputo che il bacillo omogeneo proviene appunto dal comune bacillo di Koch in ammassi. D'altra parte i due sperimentatori lionesi hanno osservato che sieri agglutinanti il bacillo di Ebert non hanno la stessa azione sul bacillo di Koch, perchè si può comunicare alle cavie, ai cani, e ad altri animali un potere agglutinante elevatissimo per il bacillo tifico senza conferire allo stesso siero uguali proprietà per il bacillo tubercolare. Per ora non devesi quindi dare valore assoluto ai risultati positivi della sieroreazione tubercolare, durante l'evoluzione di processi infettivi acuti di varia natura. Nè bisogna dimenticare che certi stati di intossicazione, come l'as-

sorbimento dei preparati mercuriali può determinare risultati positivi, e secondo nostre osservazioni cliniche probabilmente ciò può osservarsi anche per assorbimento di sostanze contenenti piombo (saturnismo). E' quanto vedremo in una prossima nota preventiva.

Il valore positivo della sieroreazione dato da siero di pazienti apiretici può farci supporre un'infezione tubercolare, tanto più se il fatto è costante. Nei soggetti sospettati tubercolotici) lasciando in disparte casi di concomittanze di altre infezioni o intossicazioni, la sieroreazione negativa secondo il Ferré può indurre ad escludere una tubercolosi.

Da quanto abbiamo esposto ora e nei due precedenti paragrafi sulla dottrina e sulla importanza semeiologica della sieroreazione ognun vede come questo metodo di indagine possa giovare alla diagnosi precoce della tubercolosi; semprechè sia completato da tutte le altre investigazioni e ricerche dell'esame clinico, necessarie a dischiudere chiari orizzonti, svelando gli albori della evoluzione tubercolare nel paziente colpito. Ed è ovvio pensare che sarà tanto più facilmente vinta o combattuta l'infezione, quanto prima l'avremo svelata.

## LETTERATURA.


Arloing S. Acad. des Sciences, mai 1898. Congrès de Méd. interne. Montpellier, 13 avril 1898.

Arloing S. — P. Courmont. C. R. Acad. de Sciences, 8 août et 19 sept. 1898. Congrès de la Tubercolose, Paris 1898, Berlin 1899.

Id. Id. *Séro-diagnostic de la tubercolose,* Revue générale (Gazette des hôpitaux 1900 décembre).

Arloing S. — Dumarest — Bayle. *Etude sur les rapports entre la séro-agglutination et la localisation anatomique et l'évolution de la tuberculose.* Congrès de Paris 1905.

Arloing S. — P. Courmont. *Variations de l'agglutination des bacilles de la tuberculose* (Révue de la tubercolose, 1904, n. 3 et 5).

Arloing S. — Courmont. *Des causes qui font varier le pouvoir agglutinant dans le sang des sujets tuberculeux* (Journal de physiol. et pathol. générales n. 1, 1900.

Arloing S. — P. Courmont. Gazette des hôpitaux. décembre 1900. Congrès de la tuberculose, Paris 1905.

Id. Id. *Le serums agglutinant le bacille d'Eberth ont-ils la même action sur le bacille de Koch?* (Journal de Phys. et Path.).

Balme. Etude sur la fréquence de la tuberculose latente (Thèse Lyon 1904).

Banti. Anatomia patologica, 1907, Un. Tip. Editrice.

Bard L. *Du rôle des examens de laboratoires en médecine pratique* (Revue méd. de la Suisse romande 1903).

Berthelon. *Variation de l'agglutination des bacilles de la tuberculose* (Thèse Lion 1904).

Clement. *Séro diagnostic dans les cas de la tuberculose chirurgicale* (Thèse Lyon 1900).

Courmont Jules. Précis de bactériologie, Paris, Doin édit 3.a ed. 1906.

Courmont P. *Signification de la réaction agglutinante chez les thyphiques* (Thèse Lion 1897). *Courves agglutinantes chez les thyphiques* (Revue de Médecine) 1897-1900.

Id. *Séro-diagnostic des épanchements tuberculeux* (Congrès de la tuberculose, Paris, août 1893). (Arch. de méd. exp. 1900, n. 6).

Id. *Séro-prognostic des pleurésies tuberculeuses* (Presse médicale 1903).

Cremaldells. (Teissier) Etiologie du rétrécissement mitral, Lion 1903.

Descos. *Séro-diagnostic de la tuberculose chez les enfants* (Journal de physiol. et pathol. gén., n. 1, 1903).

FIGARI. *Sur la bactériolysine* (Congrès de Lion 1906).
FROMENT. *Séro-diagnostic de la tuberculose chez les vieillard* (Congrès de Paris, 1905).
GOGGIA e TARCHETTI. *Manuale di Microscopia e Parassitologia clinica*, ed. Vallardi 1907, Milano.
GRIFFON. *De l'agglutination du pneumocoque* (Thèse Paris 1900).
GRILLOT. *Séro-diagnostic et séro-prognostic dans la pleurésie tuberculeuse* (Thèse Lion 1904).
MURRI A. Riv. Clinica Italiana 1906.
MARAGLIANO E. Congrès de Lion, août 1907.
ID. Conferenza internazionale contro la tubercolosi, Aja, settembre 1906.
MARAGLIANO e MASSINI. *Sullo stato attuale della terapia specifica della tubercolosi.* Note riassuntive (Gazzetta Osped. e Clinic. anno 1907).
MASSINI G. *Sérums et Phagocytose* (Presse Médic. 1906, août - sept.). (Congrès de Lion 1906).
MARZAGALLI. *La siero-diagnosi nella tubercolosi* (Congresso di Medicina interna, Genova 1903).
MASSINI G. *Tubercolosi e siero-diagnosi* (Tommasi, Napoli, gennaio 1907).
NICOLAS — P. COURMONT. (Société médical des Hôpitaux de Lion, décembre 1905).
ROMBERG. *Zur Serum-Diagnose der Tuberculose* (Deutsch. medicin. Wochen. 1901; Munchener med. Woch. 1902).
TEISSIER. (Congresso di medicina interna. Genova, ottobre 1905).
PALLASSE. *Valeur pronostique de la quantité dans l'épanchements des pleurésies tuberculeuses* (Thèse Lion 1905).
WIDAL — RAVAUT. *Recherches sur l'agglutination du bacille de Koch et cyto-diagnostic des épanchements des séreuses.* (Soc, médic. des hôpit. de Lion, mars 1903).

---

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI
Sezione di Chimica e Microscopia clinica (Prof. G. REM-PICCI)

# Sulle glicosurie transitorie da trauma psichico

per il dott. ROMEO RICCI,
aiuto di chimica e microscopia clinica, aiuto medico negli ospedali di Roma.

Fra le varie forme di glicusurie non diabetiche, nei manuali e dagli scrittori che più si sono occupati dell'argomento, è dato un posto importantissimo a quelle di origine nervosa.

In questo gruppo sono comprese, oltre quelle glicosurie transitorie che dipendono da affezioni organiche del sistema nervoso, o che traggono origine dalle più svariate lesioni traumatiche di tronchi e rami nervosi, anche le glicosurie che sono state riscontrate nelle nevrosi e nelle psicosi, legate perciò a disturbi funzionali del sistema nervoso stesso.

Non intendo qui rammentare neppure sommariamente tutti i lavori che sono stati pubblicati, specialmente in questi ultimi anni, per dimostrare l'influenza del sistema nervoso nella produzione di molte glicosurie.

Dalle prime osservazioni riferite da Grégory nel 1807, dal Franck nel 1812, dallo Stosch nel 1828, dal Road-Clanny nel 1878, sulla esistenza della glicosuria nel corso di affezioni dei centri nervosi, senza però poterne stabilire un nesso, e solo pensando alla coesistenza di due malattie, veniamo fino a Claudio Bernard che stabilì, nel 1858, in una esperienza rimasta giustamente celebre, che la puntura del pavimento del seno romboidale, in vicinanza dell'apice del calamo scrittorio, fa apparire glucosio nelle urine. Egli vide anche che basta l'eccitamento in via riflessa del centro bulbare per destare lo stesso fenomeno. Infatti, la stimolazione del moncone centrale del vago, reciso fra il polmone e il capo, provoca glicosuria.

E dopo di lui uua lunga schiera di fisiologi: e specialmente il Pavy, l'Eckhard, il Klebs, il Munck, lo Schiff, il Kültz, il Lustig e l'Oddi, il Luciani ottennero glicosuria con le più svariate lesioni, sia del sistema nervoso centrale che di tronchi nervosi.

Vennero poi i lavori e gli studi numerosi di patologi e clinici, i quali portarono ancora il loro grande contributo per lo studio di quelle glicosurie transitorie e permanenti (diabetiche) legate, sia a malattie sistematiche che a disturbi funzionali dei sistema nervoso stesso: per cui oggi questo argomento non è più messo in discussione da alcuno.

Però, quando entriamo nell'argomento delle glicosurie dipendenti da disturbi psichici che abbiano agito solo per breve tempo, non troviamo più negli autori che brevi cenni, e, mentre tutti sono d'accordo nell'ammettere la possibilità della loro esistenza, lavori speciali, che trattino in modo più dettagliato dell'argomento non mi è stato possibile di trovare per quante ricerche io abbia fatto nella letteratura.

Citerò pertanto le notizie più importanti che ho potuto raccogliere in proposito.

Naunyn parla di glicosurie e di vero diabete dipendenti da causa psichica e, oltre il caso di Frerichs, di un uomo divenuto diabetico per aver sorpreso la moglie in flagrante adulterio, riporta due sue osservazioni, in due giovani signore, di circa 30 anni di età, le quali divennero diabetiche in seguito a forte spavento: una per il bombardamento di Strasburgo (1870) e l'altra per aver assistito al suicidio di un inquilino.

Nella prima di queste signore fa notare però che, probabilmente, vi era una predisposizione ereditaria per questo stato morboso, e, riportandosi anche ai casi di Teschemacher e Flesch, ritiene che, nei casi di vero diabete, si debba sempre pensare alla possibilità o dell'esistenza del diabete in forma latente prima del trauma psichico o, quanto meno, ad una speciale disposizione individuale ereditaria per questo morbo. Tuttavia ammette la possibilità di forme di glicosuria transitoria legate a disturbi psichici, come vi sono numerose glicosurie alimentari legate a disturbi funzionali del sistema nervoso (neurosi-psicosi).

E dovrei qui riportare tutte le ricerche istituite da numerosi autori in questo senso, ma troppo vasta sarebbe la materia e mi porterebbe troppo fuori dal com-

pito che mi sono prefisso. Mi basterà quindi di accennare solo ai più recenti e ai più importanti lavori fatti su tale argomento.

V. Iaksch somministrava 100 gr. di zucchero d'uva ad ammalati di diverse malattie nervose (tabe, siringomielia, sclerosi disseminata, neuriti multiple, mieliti, ecc).

Esaminate le urine da 2 a 6 ore dopo la somministrazione, l'autore non vi ha mai constatato dello zucchero.

Nei casi d'isterismo e di nevrosi traumatiche invece, egli ha potuto constatarlo più d'una volta. (Per l'autore anzi questo potrebbe costituire un mezzo diagnostico in casi di malattie simulate e di neurosi traumatiche).

Von Oordt, dopo essersi assicurato dell'assenza dello zucchero nelle urine dei suoi malati, faceva loro prendere, la mattina a digiuno, 30 cmc. d'una soluzione acquosa contenente gr. 143 di glucosio del commercio, corrispondenti a 100 gr. di destrosio anidro. Le urine venivano esaminate un'ora e mezzo, tre e cinque ore e mezzo dopo. Dai risultati ottenuti egli stabilisce che la glicosuria alimentare si trova in un certo numero di casi:

1° Nelle affezioni dell'interno del cranio ove essa si produce secondo diversi meccanismi;

2° In un gruppo di nevrosi funzionali: neurastenia, isteria, neurosi metatraumatiche.

* * *

Geelvink, studiando anche lui sulle glicosurie alimentari nelle malattie nervose, ha potuto stabilire, in perfetto accordo con gli altri, che queste glicosurie hanno riscontro più frequente nelle nevrosi, che nelle affezioni organiche del sistema nervoso.

Arndt la riscontra nelle nevrosi e nelle psicosi.

Dörner ha riassunto in un suo lavoro 17 osservazioni di glicosurie alimentari: 8 riguardano dei melanconici, 2 sono ipocondriaci.

Band, sopra 175 casi di pazzia ha trovato 82 volte lo zucchero nelle urine: fra questi ci sono tre casi di paralisi generale, 2 di demenza, 1 di demenza senile, 6 di melanconia.

Marandon de Montyel, Cornu, Pierre Marie, Robinson, Corona, ecc., hanno pubblicato altri casi di glicosuria in malattie mentali.

Da tutti questi lavori emerge che la glicosuria alimentare si trova specialmente in un gruppo di nevrosi funzionali (neurastenia, isteria, nevrosi traumatiche) e in quelle forme di psicosi a carattere depressivo.

Ma per tornare alle glicosurie da trauma psichico, dirò che Von-Noorden, parlando delle glicosurie transitorie consecutive a commozione cerebrale (tre casi di sua osservazione oltre quelli di Ollivier, di Von Frerichs, di Schütz, di Loeb ed altri) e di quelle consecutive a violenti nevralgie, ammette la possibilità che si abbiano anche delle glicosurie transitorie legate a gravi scosse delle facoltà mentali e rammenta a questo proposito un caso di notevole glicosuria psicogena.

« Un uomo di 40 anni con disposizione alla neurastenia, e *nella cui famiglia non si era mai avuto diabete,* credette di aver perduto per una disgrazia i frutti di un lavoro di lunghi anni. L'urina che egli emise poche ore dopo lo schock psichico conteneva l'1.20 % di zucchero: l'urina che egli emise il giorno dopo ne conteneva il 0.80. Nel frattempo si era tranquillizzato, essendo stato scongiurato il pericolo da lui temuto. Nei giorni successivi, e di poi ripetute volte, aumentando in modo straordinario gli idrati di carbonio (fino a 500 gm. di pane al giorno) non si potè più provocare glicosuria. Passarono tre anni senza che nelle urine si ritrovasse più zucchero.

« (Notisi che nell'urina del paziente non si era mai ritrovato zucchero prima di quell'accidente). »

Germain Rocque, nella sua monografia sulle *glicosurie non diabetiche,* parlando di quelle di origine nervosa, che egli divide in tre gruppi:

1° Le glicosurie nelle affezioni sistematiche del sistema nervoso;

2° Le glicosurie nelle nevrosi e nelle psicosi:

3° Le glicosurie di origine tramautica,

dice che le psicogene, mentre da vari autori, e fra gli altri da Naunyn che ha fatto uno studio completo delle glicosurie nelle malattie nervose, sono credute rarissime, egli invece è di opinione che debbano essere piuttosto frequenti.

Così sostiene che, le *emozioni,* gli *spaventi,* il *surmenage intellettuale,* tutti questi fattori abituali della neurastenia, debbano essere capaci di provocare l'apparizione di zucchero nelle urine.

A sostegno della sua tesi egli riporta la storia raccontata dal Bouchard di un caso interessantissimo di glicosuria legata appunto a queste cause:

« Un uomo politico, un ministro, per il molto lavoro a cui doveva assoggettarsi e per le forti emozioni cui andava incontro, divenne glicosurico.

« Caduto il Ministero, egli potè fare una vita più tranquilla e lo zucchero scomparve e passarono così varie settimane.

« Però in seguito ad una grave contrarietà ebbe un forte accesso di collera e lo zucchero ricomparve immediatamente nelle urine ».

E di Bouchard è pure il caso seguente:

« La moglie di un ricco borghese dà in sposa sua figlia ad un nobile: dopo la cerimonia nuziale essa, in un momento di espansività, abbraccia il genero, il quale seccato di questa libertà la respinge, facendole comprendere, con parole rudi, che queste testimonianze d'affetto non gli garbano punto, non nascondendo davanti agli invitati la sua collera, e dichiara che egli intende siano conservate le distanze sociali. La disgraziata è estremamente colpita da queste parole; ella è presa la notte seguente da una sete inestinguibile e da poliuria intensa.

« Le urine, esaminate qualche giorno dopo, contenevano il 10 per cento di glucosio ».

Borri, nel suo lavoro (le lesioni traumatiche di fronte al Codice penale e civile), fa rilevare la possibilità di comparsa del diabete senza traumi fisici, ma solo in seguito ad una violenta emozione, ad un trauma psichico e, a questo proposito, riporta un caso di glicosuria transitoria, illustrato da Braehmer. Eccolo:

« Un macchinista ferroviario, dell'età di 48 anni che l'A. conosceva intimamente essendone il medico famigliare, un giorno mentre entrava in stazione conducendo un treno, per il quale poco prima gli era stata segnalata *via libera*, scorse d'un tratto il segnale di fermata e vide un altro convoglio che veniva incontro al suo. Ebbe rapidamente l'intuizione di uno scontro inevitabile che, in grazia degli sforzi fatti dai due macchinisti, non fu così grave come poteva riuscire. Esso risentì una certa scossa, ma non riportò lesioni fisiche di sorta, come anche l'A. ebbe a constatare. Nemmeno erano rilevabili i segni di una nevrosi traumatica, ma sibbene, fino dal giorno successivo al fatto, l'A. trovò l' 1.75 per cento di zucchero nell'urina, alla ricerca del quale lo aveva indirizzato il fatto che, nella notte immediatamente consecutiva allo scontro, il macchinista aveva provato un senso di stanchezza generale e una ardentissima sete.

« L'eccitamento psichico cui l'individuo era in preda andò calmandosi dopo che fu riammesso in servizio e più ancora quando il tribunale pronunziò sentenza di assoluzione in di lui favore e, consensualmente, migliorò e si dileguò la malattia ».

* * *

Questi i pochi casi che ho potuto raccogliere nella letteratura e che ho voluto riportare per esteso per stabilire intanto che, seppure non si voglia concedere nessuna importanza, nella produzione del diabete, ai traumi psichici, come dichiarano Cantani, Naunyn, V. Noorden ecc. per i quali il trauma stesso è servito solo a mettere in evidenza una malattia che già esisteva allo stato latente, tuttavia vi sono casi di glicosuria transitoria nei quali deve ritenersi come causa determinante il solo trauma psichico.

E sono appunto i casi riportati che mi hanno spinto a studiare meglio l'argomento, istituendo delle ricerche sistematiche, per stabilire l'esistenza o meno di queste forme di glicosurie transitorie legate a disturbi della psiche, sia spontanee che alimentari, e fissare le circostanze precise nelle quali il fenomeno si verifica.

* * *

Divisi così il mio lavoro in due parti.

Nella prima, mi prefissi specialmente di ricercare la glicosuria spontanea in quei soggetti che ricorrevano al « pronto soccorso » dell'Ospedale al Policlinico Umberto I, per lesioni chirurgiche di poca entità, ma riportate in tali circostanze per cui ci fosse stato nel soggetto un intenso spavento od una forte emozione.

Naturalmente dovetti scegliere quei casi nei quali il trauma fisico per se era stato di lieve momento, perchè altrimenti sarei entrato nel campo delle glicosurie da traumi fisici, ciò che non era nel mio compito. Come pure non tenni calcolo di quei casi positivi nei quali, per le notizie anamnestiche raccolte, insorgeva in me il sospetto di un diabete preesistente. (Ne ebbi, fra gli altri, tre casi in cui certamente il malato era già glicosurico, come potetti accertarmi da ulteriori esami di urine, avendo trattenuti questi individui nell'Ospedale).

Raccolsi così 30 casi (vedi Tav. I): pochi in confronto di quelli che può offrire un Ospedale così frequentato.

Ma dovetti limitarmi a questi soltanto, sia perchè volli raccogliere da me l'osservazione senza fidarmi dell'opera di infermieri, sia per le cautele di cui dovetti circondarmi e che ho già accennate (entità del trauma, probabilità di una preesistente glicosuria, ecc.).

In ciascun individuo raccolsi l'urine appena si presentava alla mia osservazione e dovetti quasi sempre limitarmi ad un solo esame perchè, avendo, come ho già detto, questi individui riportato un leggero trauma fisico, non potevano essere trattenuti all'Ospedale.

Mancandomi quindi l'esame delle urine emesse nelle ore e nel giorno successivo al trauma, questa parte del mio lavoro non mi ha dato dei risultati molto completi, sapendosi infatti che la glicosuria, in questi casi, può insorgere anche più tardi (qualche ora e magari uno o più giorni dopo il trauma subito).

Probabilmente quindi, la percentuale dei casi positivi sarebbe stata più elevata: mai più bassa.

Ebbi però, nel frattempo che eseguivo le mie ricerche, la fortunata combinazione di poterla completare sopra 17 medici assistenti degli ospedali di Roma i quali si presentavano ad un concorso al posto di aiuto medico.

Colsi allora l'occasione per fare su di essi le stesse ricerche.

Le condizioni in cui si eseguiva il concorso erano, come sempre si usa negli ospedali di Roma, rigorosissime. Le prove tre: una scritta di coltura generale; due pratiche: di clinica medica l'una, di anatomia patologica l'altra.

Non avendo potuto avere l'opportunità di fare ricerche nel primo giorno di esame, dovetti limitarmi alle due prove pratiche. I candidati per queste prove, venivano chiusi in una sala dell'ospedale di S. Spirito e quivi rimanevano per un tempo più o meno lungo, sia per il tempo che i commissari impiegavano a scegliere il caso, sia per l'intervallo che correva fra la chiamata di un candidato e quella dei successivi (stabilita a sorte) avendo ciascuno circa mezz'ora di tempo per esaminare il malato (nella prova clinica) o il cadavere (in quella di anatomia patologica). Questo tempo di attesa andava però sempre da un minimo di due ore ad un massimo di cinque o sei.

Un'attesa perciò molto lunga nella quale i candidati rimanevano nell'ansia dell'aspettativa. Ora è chiaro che, data l'entità del concorso ed il rigore usato, i candidati dovevano trovarsi in condizioni d'animo del tutto speciali, in preda ad un forte patema e affaticati da un grave *surmenage* intellettuale.

I candidati erano venti: tutti presso a poco della medesima età ed in buone condizioni di salute, *nessuno antecedentemente glicosurico*, come mi fu da loro assicurato. (Le mie ricerche furono praticate su 17).

L'urina veniva in tutti raccolta al momento in cui venivano chiamati per sostenere la prova (tutti a digiuno).

I risultati ottenuti furono i seguenti:

Nella prova clinica quattro candidati hanno avuto glucosio nelle urine: nella prova di anatomia patologica, nessuno ebbe glicosuria. (Vedi tab. II.)

***

Nella seconda parte del mio lavoro cercai invece di sorprendere una glicosuria alimentare (dopo somministrazione di una data quantità di glucosio in individui che si assoggettavano ad un atto operativo).

Normalmente lo zucchero che si assorbe dall'intestino dietro l'alimentazione, viene dal fegato e dai tessuti (muscoli in ispecie) trasformato in glicogene e così fissato ed accumulato: sicchè ad alimentazione ordinaria, ci sono nell'urine traccie di zucchero d'uva tanto minime, e precisamente 0.001 % (Brucke); 0.002 (Bence Jones); 0.005 (Pavy); 0.02 (Arbelles) (nel sangue circolante si ammette ve ne sia circa il 0.20 %) che si possono appena mettere in evidenza con i metodi più precisi di esame, ma che non sono rivelate dai comuni reagenti: quindi normalmente riteniamo l'urina priva di zucchero.

Quando però si fa ingerire una quantità notevole di zucchero, quest'eccesso assorbito non può essere tutto trasformato in glicogene e trattenuto, e allora, circolando nel sangue produce una *iperglicemia* e quindi *glicosuria.*

Vi è, diremo quindi, un *limite d'assimilazione* dentro il quale lo zucchero viene utilizzato e oltrepassato il quale viene eliminato per le urine.

Su questo limite di assimilazione dello zucchero in sani e malati, si sono avuti dai vari autori dei risultati invero discordanti. Accennerò solo alle conclusioni di alcuni fra essi.

Baumert, Kersting, Budge non ottennero glicosuria dopo l'ingestione di molto glucosio.

Hoppe-Seyler non l'ha, dopo aver preso lui stesso gm. 225 di zucchero. Così Lehmann, mentre Vogel l'ottiene con 100 grammi e Worm-Müller la determina in due soggetti sani con soli 50 grammi di zucchero.

Nelle mie esperienze ho dovuto attenermi alla dose massima di gm. 150 (consigliata da von Noorden), perchè qualche volta che ne ho somministrato 200-250 grammi, ho destato nell'infermo fatti di intolleranza e spesso diarrea.

Così pure ho cercato sempre di mettermi nelle stesse circostanze nella somministrazione dello zucchero in rapporto alla alimentazione, sapendosi quanto siano vari i risultati che si ottengono a digiuno o dopo ingestione di cibi: io preferii sempre darlo a digiuno.

A tal uopo, dopo aver scelto i malati fra quelli che dovevano subire operazioni leggiere (varicocele, idrocele, ernie, adenoma della mammella, ecc.), ed esenti da malattie del ricambio, facendo tutte le ricerche necessarie, comprese quelle nelle urine, per escludere una glicosuria in atto, somministravo a questi individui glucosio sciolto in un poco di acqua o in un leggero infuso di caffe, al mattino, a digiuno.

Questi ammalati non venendo sottoposti alla cloronarcosi, ma alla rachiostovainizzazione o all'anestesia locale, ho potuto dare loro il glucosio anche il giorno antecedente all'operazione, consacrato generalmente al purgante.

In quanto al vitto, era la comune dieta di ospedale (minestra, carne, uova,

pane, vino) nei giorni in cui determinavo il limite di assimilazione dello zucchero.

Il giorno antecedente all'operazione (quando cioè somministravo di nuovo glucosio per sorprendere la glicosuria provocata dal trauma psichico) erano trattati a dieta liquida (latte, brodo, uova), fatto questo importante, come vedremo in seguito, in rapporto ai risultati da me ottenuti.

L'esperimento era condotto in questo modo:

Il primo giorno, davo ai malati 150 grammi di glucosio, per solito alle 7 del mattino, e cominciavo ad esaminare le urine emesse da questo momento (dopo aver fatto urinare l'ammalato) e raccolte di ora in ora per sei ore consecutive, benchè sarebbe stato sufficiente farlo per minor tempo, sapendosi che la glicosuria alimentare comparisce circa 1 ora dopo l'ingestione dello zucchero e dura da 1 a 3 ore.

Assicuratomi che con questa quantità di zucchero non si avesse glicosuria, lasciavo l'infermo per due o tre giorni *senza dargli glucosio.* Se con 150 grammi di zucchero avevo glicosuria, diminuivo la dose portandola a 120, 100 grammi (scartando senz'altro quei casi nei quali anche con queste dosi avevo glicosuria).

Il giorno avanti l'operazione l'ammalato veniva, come si usa negli ospedali, avvertito dell'intervento operativo che sarebbe seguìto in modo da destare il patema d'animo atto a determinare la glicosuria. La notizia dell'atto operativo certo doveva costituire un trauma psichico di una certa entità, specialmente in soggetti impressionabili, come ebbi sempre l'avvedimento di scegliere.

Tornavo allora a somministrare glucosio, dandone questa volta 50 grammi di meno di quello che avevo fissato come limite massimo non capace di provocare glicosuria. Il giorno dell'operazione lasciavo l'infermo senza glucosio, ma seguitavo ugualmente ad esaminare le urine in quel giorno e nel seguente, raccogliendo però tutta la quantità delle 24 ore, perchè non mi sarebbe stato facile poterle avere di ora in ora, nè presentava per me un grande interesse il farlo.

Esperimentai su 15 casi ottenendo risultati positivi su 6 (vedi tavole da III a VIII).

* * *

In quanto alla determinazione qualitativa dello zucchero nelle urine, ho adoperato il metodo di Trommer che, mentre è facile e semplice, è sempre di una discreta sensibilità se eseguito con esattezza come ho potuto convincermi nella non breve pratica di esami di urine da me fatta nel gabinetto di chimica clinica diretto dal prof. Rem Picci.

Da ricerche istituite con soluzioni titolate di glucosio in comparazione di altri metodi per la ricerca dello zucchero nelle urine mi son potuto convincere che il metodo di Trommer è il più sensibile, avendosi ancora una reazione positiva quando l'urina non contiene che il 0.05 % di glucosio.

Tuttavia, nei casi nei quali con la reazione del Trommer rimanevo in dubbio sulla presenza del glucosio, ricorrevo alla prova della *fermentazione*, che, se fatta con alcune cautele, è certamente di una sensibilità straordinaria.

La prova era da me istituita nel modo seguente: adoperavo tre tubetti di Einhorn, nel primo mettevo una soluzione titolata di glucosio e lievito, nel 2° acqua distillata e lievito, nel 3° l'urina da esaminare e lievito.

La prova con soluzione titolata di glucosio mi faceva sicuro dell'attività del lievito; quella con acqua distillata serviva a determinare se il lievito non desse per conto suo sviluppo di gas come accade qualche volta per anormali fermentazioni.

Con queste precauzioni si può essere sicuri dei risultati ottenuti.

Il lievito adoperato era della casa Springer di Parigi e la provvista veniva rinnovata ogni cinque o sei giorni.

***

Le osservazioni da me eseguite sui casi del « Pronto Soccorso », sui medici concorrenti ad un esame e sugli operandi sono state, per quanto mi è stato possibile, complete e minuziose: i risultati, riassumendoli, sono stati i seguenti.

Glicosurie spontanee:

*a*) casi del « Pronto Soccorso » sopra 30 osservazioni si sono avuti 8 casi positivi: quindi il 26 % circa.;

*b*) fra i concorrenti ad un esame: sopra 17 si sono avuti 4 casi positivi: ossia il 23 % circa.

Glicosurie alimentari: sopra 15 operandi 6 casi positivi e cioè il 40 %.

Dalle mie osservazioni risulta, in modo evidentissimo che, patemi d'animo, spaventi, emozioni, *surmenage* intellettuale, sono tanti fattori capaci di provocare delle glicosurie transitorie spontanee od alimentari.

Per la glicosuria spontanea la percentuale si aggira intorno al 26 %. Ora una cifra così alta, date le cautele di cui mi son circondato e che ho già sopra accennato, è di per sè stessa una tale dimostrazione che mi dispensa da qualsiasi discussione.

Nei casi del « Pronto Soccorso » mi è mancata l'analisi delle urine precedenti al giorno del subito trauma per poter escludere in modo assoluto l'esistenza di una preesistente glicosuria; ma ho già detto che cercai di compensare la mancanza di questo dato con la ricerca più minuziosa di notizie anamnestiche che mi fecero scartare quei casi nei quali poteva appunto insorgere un simile dubbio.

Nei medici del concorso poi, avevo tutte le garanzie: nessuno precedentemente glicosurico: tutti presso a poco nelle identiche condizioni di salute.

Per la glicosuria alimentare sugli operandi la percentuale è stata del 40 %, ed anche qui il risultato è stato davvero sorprendente, e se consideriamo che questi individui non erano affetti da malattie gravi, meno il male locale che nessuna influenza poteva esercitare sul fenomeno: che furono messi tutti nelle identiche condizioni di alimentazione e di somministrazione di glucosio (saggiandone prima il limite di assimilazione), dobbiamo ritenere per certo che, l'eliminazione del glucosio per le urine, nelle ore seguenti a quella in cui venivano a subire il trauma psichico per la notizia dell'operazione da eseguirsi, non poteva dipendere da nessun'altra causa all'infuori di questa.

Ho avuto glicosuria anche il giorno in cui gli ammalati furono operati, ma non possiamo attribuire il detto fenomeno all'operazione stessa, se teniamo presente che esso è avvenuto solo in quelli che erano stati glicosurici anche il giorno antecedente e quindi si è avuta solo in quelli che, per così dire, avevano avuto una spinta alla glicosuria.

***

Ed ora per finire, poche parole sull'interpretazione da darsi a queste glicosurie.

Senza entrare a discutere le varie teorie enunciate dagli autori per l' interpretazione della patogenesi delle glicosurie in genere e del diabete in specie (aumentata glicogenesi, diminuita glicolisi, diabete pancreatico, diabete renale) mi limiterò solamente a ricordare la parte che mi riguarda, cioè l'influenza (ormai provata) che ha il sistema nervoso.

Ho riportato in altra parte del mio lavoro gli esperimenti istituiti dal Bernard e da altri fisiologi per determinare questa influenza nella produzione di quelle glicosurie che vanno sotto il nome di diabete sperimentale. Ora quale l'interpretazione data a questa glicosuria?

Von Noorden dice: dal punto stimolato del sistema nervoso centrale muove al fegato un eccitamento centrifugo e tale eccitamento provoca la effusione della provvista di glicogene dal fegato. Secondo l'opinione di alcuni l'eccitamento primario percorrerebbe le vie dei nervi vasomotori (Bernard, Schiff): altri ammettono più volentieri che l'eccitazione nervosa eserciti una influenza glicogenetica diretta sulle cellule dell'organo. (E questo verrebbe provato specialmente dalle esperienze fatte dai fratelli Cavezzani con la stimolazione del plesso celiaco).

Il fegato si svuota del glicogeno, sotto forma di glucosio, si ha iperglicemia e quindi glicosuria. Dura più o meno fino a che il fegato dura a cedere il glicogeno e finchè l'eccesso di glucosio riversato nel sangue non viene eliminato o bruciato.

Ora, perchè non ammettere che la glicosuria spontanea, che si verifica in seguito ad un trauma psichico, avvenga nello stesso modo?

E in questa ipotesi mi conferma il lavoro testè pubblicato dal Samele, il quale studiando le glicosurie negli animali sottoposti a svariati traumi ha trovato che « ogni trauma, sia generale che localizzato, e qualunque sia la parte traumatizzata, provoca *costantemente* una più o meno lieve e duratura glicosuria » e conclude col dire che « questa glicosuria, a suo parere, pur essendo in diretta dipendenza del trauma, non deve in tutti i casi trarre la sua origine da una eventuale lesione organica, la quale può anche mancare, sibbene da un altro fattore costante in ogni trauma. E questo fattore, quando non esiste una vera alterazione organica provocata dal trauma, il Samele ritiene debba essere lo *shock nervoso che immancabilmente accompagna ogni trauma* ».

Ma shock nervoso e trauma psichico debbono certamente avere lo stesso risultato come perturbazione di quel punto centrale dal quale parte lo stimolo al fegato e ai tessuti (muscoli in specie) che provoca la effusione di glicogene sotto forma di glucosio, e quindi la iperglicemia e la glicosuria.

E per le glicosurie alimentari?

In questo caso, mentre forse il trauma psichico non è stato per sè sufficiente a produrre una glicosuria col meccanismo invocato, ha però prodotto una diminuzione nel potere che il fegato e i muscoli hanno di trasformare l'eccesso di glucosio circolante nel sangue in glicogene e immagazzinarlo sotto questa forma e, di questo eccesso di glucosio circolante, l'organismo si libera attraverso il filtro renale, donde glicosuria.

Naturalmente, nell'un caso e nell'altro, perchè si verifichi glicosuria c'è bisogno che lo stimolo sia di una certa entità e si verifica solo in quei casi nei quali per una speciale suscettibilità individuale del sistema nervoso, la reazione allo stimolo è più intensa.

Ma dato, diciamo così, il substrato nervoso adatto, il trauma psichico deve ritenersi un fattore non trascurabile nella produzione di molte glicosurie le quali, fino a che lo stimolo è poco intenso e dura per breve tempo, sono anche esse di breve durata, ma nulla esclude la possibilità che, qualora lo stimolo sia molto intenso e di una durata più lunga, possa essere capace di determinare tali alterazioni del ricambio per cui si abbia in ultima analisi la produzione di un vero e proprio diabete, come del resto più di un autore oggi è inclinato ad ammettere.

Roma, ottobre 1907.

*NB.* — Per ragioni tipografiche nella 2ª parte del lavoro si riportano solo le tabelle dei casi positivi, omettendo quelle dei casi negativi.

TABELLA I. — *Casi del « Pronto soccorso ».*

| Numero | Età | Sesso | Trauma | Urine | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Quantità | Peso specifico | Materie solide | Glucosio | Emisssione dell'urina dallo spavento |
| 1 | 10 | Maschio | Morso da un cane .......... | 60 | 1022 | 51.26 | — | 1 ora circa dopo. |
| 2 | 6 | Id. | Id. | 15 | .. | .. | + | ½ ora circa dopo. |
| 3 | 12 | Id. | Caduto da breve altezza senza riportare alcuna lesione | 445 | 1025 | 58.25 | — | id. |
| 4 | 30 | Id. | Inseguito da un cane idrofobo il quale l'ha morso ad una gamba senza produrgli lesione alcuna | 200 | 1023 | 53.29 | + | ¾ d'ora circa dopo. |
| 5 | 18 | Femmina | Investita da una carrozza (nessuna lesione) | 50 | 1018 | 41.94 | — | 1 ora circa dopo. |
| 6 | 48 | Maschio | Assalito a colpi di pala (lievi lesioni alla spalla destra) | 350 | 1013 | 30.29 | + | id. |
| 7 | 60 | Id. | Morso da un cane .......... | 20 | .. | .. | — | 3 ore circa dopo. |
| 8 | 7 | Id. | Investito da un ciclista ..... | 185 | 1020 | 46.60 | — | ½ ora circa dopo. |
| 9 | 12 | Id. | Morso da un cane .......... | 90 | 1015 | 34.95 | + | 2 ore circa dopo. |
| 10 | 15 | Id. | Caduto dalla finestra riportando lievi contusioni escoriate | 60 | 1022 | 51.26 | — | ½ ora dopo. |
| 11 | 17 | Femmina | Investita da un ciclista ..... | 35 | 1015 | 34.95 | — | ¼ d'ora dopo. |
| 12 | 30 | Id. | Investita leggermente da un automobile | 40 | 1020 | 46.60 | + | ½ ora dopo. |
| 13 | 42 | Maschio | Aggredito da uno sconosciuto (ferito ad un braccio di coltello) | 300 | 1020 | 46.60 | + | 1 ora dopo. |
| 14 | 18 | Id. | Investito da un carro (lievi contusioni) | 80 | 1015 | 34.95 | — | 1 ora circa dopo. |
| 15 | 35 | Id. | Caduto da un carrozzino il cavallo del quale s'era dato a fuga precipitosa (lievi contusioni) | 90 | 1020 | 46.60 | — | ¾ d'ora circa dopo. |

Segue TABELLA I. — *Casi del « Pronto soccorso »*.

| Numero | Età | Sesso | Trauma | Urine | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Quantità | Peso specifico | Materie solide | Glucosio | Emissione dell'urina dallo spavento |
| 16 | 27 | Femmina | Bastonata dal marito (lievi lesioni) | 80 | 1012 | 27.96 | — | ³/₄ d'ora circa dopo. |
| 17 | 30 | Maschio | Caduto da una carrozza ..... | 115 | 1020 | 46.60 | — | ½ ora circa dopo. |
| 18 | 67 | Femmina | Ruzzolata per la scala di casa (lieve ferita regione sopra orbitaria) | 125 | 1018 | 41.94 | — | ½ ora dopo. |
| 19 | 14 | Maschio | Morso da un cane .......... | 40 | 1025 | 58.25 | — | 1 ora e ½ dopo. |
| 20 | 10 | Id. | Inseguito dal padre che voleva picchiarlo (è caduto ferendosi il mento) | 95 | 1015 | 34.95 | + | 1 ora dopo. |
| 21 | 46 | Id. | Investito da un ciclista ..... | 38 | 1029 | 67.59 | — | ½ ora dopo. |
| 22 | 40 | Id. | Aggredito e percosso con un bastone (ferita lacero contusa cuoio capelluto) | 200 | 1022 | 51.26 | — | 2 ore dopo. |
| 23 | 12 | Femmina | Morsa da un cane .......... | 75 | 1016 | 37.28 | — | ½ ora dopo. |
| 24 | 52 | Maschio | Aggredito per le scale di casa di notte (ferito al braccio e alla spalla) | 54 | 1018 | 41.94 | + | 1 ora dopo. |
| 25 | 63 | Id. | Investito da un carro ....... | 60 | 1018 | 41.94 | — | 1 ora circa dopo. |
| 26 | 8 | Femmina | Investita da un ciclista ..... | 120 | 1023 | 53.59 | — | id. |
| 27 | 28 | Maschio | Caduto da cavallo .......... | 50 | 1026 | 60.58 | — | pochi minuti dopo. |
| 28 | 18 | Id. | Aggredito da un conoscente per vendetta | 75 | 1015 | 34.95 | — | 2 ore dopo. |
| 29 | 15 | Femmina | Morsa da un cavallo ........ | 30 | 1025 | 58.25 | — | ½ ora dopo. |
| 30 | 58 | Maschio | Caduto da un muro riportando lussazione dell'omero destro | 180 | 1020 | 46.60 | — | 2 ore dopo. |

TABELLA II. — (*Medici che danno un concorso*). — 1ª prova.

| Numero | Nome | Quantità | Peso specifico | Proprietà generali | Albumina | Glucosio | Quantità di glucosio | *Annotazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Giam. | 200 | 1023 | Acida - giallo limpida. | — | — | .. | .. |
| 2 | Loc. | 115 | 1030 | Acida - giallo pallida - leggermente torbida (fosfati) | — | + | tracce | .. |
| 3 | Tom. | 470 | 1020 | Intensamente acida - giallo limpida | — | — | .. | .. |
| 4 | Br. | 50 | 1032 | Acida - giallo torbida (fosfati) | — | + | 0.15 % | .. |
| 5 | Bar. | 250 | 1020 | Acida - giallo limpida. | + | — | .. | (ha sofferto una leggera nefrite) |
| 6 | Ber. | 100 | 1023 | Id. id. | — | + | 0.25 % | .. |
| 7 | Rom. | 150 | 1015 | Id. id. | — | — | .. | .. |
| 8 | Sim. | 400 | 1005 | Id. id. | — | — | .. | .. |
| 9 | Pen. | 215 | 1026 | Id. id. | — | — | .. | .. |
| 10 | Bon. | 180 | 1018 | Id. - giallo torbida (fosfati) | — | — | .. | .. |
| 11 | Nar. | 225 | 1014 | Acida - giallo pallida limpida | -- | + | tracce | .. |
| 12 | Gior. | 370 | 1017 | Acida - giallo rossa limpida | — | — | .. | .. |
| 13 | Del V. | 110 | 1029 | Acida - giallo limpida. | — | — | .. | .. |
| 14 | Sen. | 300 | 1020 | Id. id. | — | — | .. | .. |
| 15 | De M. | 25 | 1018 | Id. id. | — | — | .. | .. |
| 16 | Car. | 210 | 1022 | Id. - giallo torbida (fosfati) | — | — | .. | .. |
| 17 | Sce. | 160 | 1025 | Acida - giallo limpida. | — | — | .. | .. |

TABELLA III. — C. L., di anni 32, muratore da Napoli. Padre morto per polmonite, madre vivente e sana. Da bambino ha avuto i comuni esantemi, in seguito è stato sempre bene. Ricorre all'Ospedale per farsi operare di varicocele.

| Data | Ora | Quantità di glucosio somministrato — Grammi | Esame delle urine | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Peso specifico | Reazione | Colore | Aspetto | Albumina | Glucosio | Quantità di glucosio |
| 5 febbr. 1906 .. | 7 | 150 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. .. | 8 | » | 30 | 1022 | acida | giallo pallida | leggerm. torbida | — | — | — |
| Id. .. | 9 | » | 27 | 1022 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 10 | » | 36 | 1020 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 11 | » | 32 | 1022 | » | » | limpida | — | — | — |
| Id. .. | 12 | » | 35 | 1020 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 13 | » | 30 | 1022 | » | » | » | — | — | — |
| 9 febb. (antecedente all'operazione) | 7 | 100 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 40 | 1018 | acida | gialla | limpida | — | — | — |
| Id. | 9 | » | 38 | 1018 | » | » | » | — | + | 0.27 % |
| Id. | 10 | » | 34 | 1017 | » | » | » | — | + | tracce |
| Id. | 11 | » | 35 | 1016 | » | giallo pallida | » | — | — | — |
| Id. | 12 | » | 30 | 1016 | » | » | » | — | — | — |
| 10 febbr. (operato) | Urine della giornata | | 510 | 1026 | acida | giallo rossastra | torbida | — | + | 0.20 % |
| 11 febbraio .... | » | | 650 | 1024 | » | » | » | — | — | — |

TABELLA IV. — B. M., di Francesco, da Roma, di anni 25. Nulla ereditariamente. Influenza 5 anni fa; in seguito sempre bene. Ricorre all'Ospedale per farsi estirpare un lipoma alla spalla destra.

| Data | Ora | Quantità di glucosio somministrato — Grammi | Esame delle urine | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Peso specifico | Reazione | Colore | Aspetto | Albumina | Glucosio | Quantità di glucosio |
| 11 febbr. 1906.. | 7 | 150 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. .. | 8 | » | 38 | 1020 | acida | gialla | limpida | — | + | 0.30 % |
| Id. .. | 9 | » | 60 | 1021 | » | » | » | — | + | tracce abbond. |
| Id. .. | 10 | » | 60 | 1018 | » | » | » | — | + | tracce |
| Id. .. | 11 | » | 50 | 1016 | » | giallo pallida | » | — | — | — |
| Id. .. | 12 | » | 40 | 1016 | » | » | » | — | — | — |
| 13 febbraio.... | 7 | 100 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. .... | 8 | » | 32 | 1020 | acida | giallo rossa | limpida | — | — | — |
| Id. .... | 9 | » | 50 | 1020 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .... | 10 | » | 48 | 1016 | » | gialla | » | — | — | — |
| Id. .... | 11 | » | 35 | 1014 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .... | 12 | » | 50 | 1008 | » | giallo pallida | » | — | — | — |
| 15 febbraio (antecedente all'operazione) | 7 | 80 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 40 | 1021 | acida | gialla | limpida | — | — | — |
| Id. | 9 | » | 56 | 1020 | » | » | » | — | + | tracce abbond. |
| Id. | 10 | » | 50 | 1017 | » | » | » | — | + | » |
| Id. | 11 | » | 45 | 1018 | » | » | » | — | — | — |
| 16 febbraio (operato) | Urine della giornata | | 350 | 1025 | acida | giallo rossa | leggerm. torbida | — | — | — |

TABELLA V. — C. Anna, di anni 35, nubile, contadina. Da 18 anni soffre di febbri malariche. E' operata di splenectomia mediante rachio-stovainizzazione.

| Data | Ora | Quantità di glucosio somministrato — Grammi | Esame delle urine | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Peso specifico | Reazione | Colore | Aspetto | Albumina | Glucosio | Quantità di glucosio |
| 22 marzo 1906.. | 7 | 150 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. .. | 8 | » | 26 | 1015 | acida | giallo pallida | limpida | — | — | — |
| Id. .. | 9 | » | 22 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 10 | » | 25 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 11 | » | 28 | 1010 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 12 | » | 25 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 13 | » | 30 | 1010 | » | » | » | — | — | — |
| 24 marzo (antecedente all' operazione). | 7 | 100 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 50 | 1015 | acida | giallo pallida | limpida | — | — | — |
| Id. | 9 | » | 32 | 1015 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 10 | » | 46 | 1011 | » | » | » | — | + | tracce abbond. |
| Id. | 11 | » | 25 | 1011 | » | » | » | — | + | » |
| Id. | 12 | » | 30 | 1010 | » | » | » | — | + | tracce deboli |
| Id. | 13 | » | 30 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| 25 marzo operata | Urine della giornata | | 300 | 1030 | int. acida | giallo rossa | torbida | — | + | tracce deboli |
| 26 marzo...... | Id. | | 450 | 1028 | » | gialla | limpida | — | — | — |

Tabella VI. — T. B., di anni 30, da Gallicano (Lazio), vignarolo. Nulla ereditariamente. Non ha avuto altra malattia all'infuori di una eresipela faciale nel 1900. Viene per essere operato di varicocele.

| Data | Ora | Quantità di glucosio somministrato — Grammi | Esame delle urine | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Peso specifico | Reazione | Colore | Aspetto | Albumina | Glucosio | Quantità di glucosio |
| 30 marzo 1906. | 7 | 150 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 56 | 1015 | acida | giallo rossa | limpida | — | — | — |
| Id. | 9 | » | 51 | 1016 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 10 | » | 53 | 1015 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 11 | » | 43 | 1015 | » | » | » | — | + | 0.25 % |
| Id. | 12 | » | 60 | 1011 | » | » | » | — | + | traccie |
| Id. | 13 | » | 60 | 1010 | » | » | » | — | + | traccie minime |
| 1° aprile 1906. | 7 | 100 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 52 | 1015 | acida | gialla | limpida | — | — | — |
| Id. | 9 | » | 50 | 1013 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 10 | » | 40 | 1013 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 11 | » | 47 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 12 | » | 45 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| 3 aprile (antecedente all'operazione) | 7 | 80 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 46 | 1013 | acida | giallo rossa | limpida | — | — | — |
| Id. | 9 | » | 38 | 1014 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 10 | » | 42 | 1012 | » | gialla | » | — | + | 0.37 % |
| Id. | 11 | » | 23 | 1012 | » | » | » | — | + | 0.12 % |
| Id. | 12 | » | 38 | 1012 | » | » | » | — | + | traccie |
| 4 aprile 1906 operata | Urine della giornata | | 300 | 1030 | » | giallo rossa | » | — | + | traccie |
| 5 aprile 1906 | » | | 500 | 1032 | » | » | » | — | — | — |

TABELLA VII. — C. E., di anni 20, donna di casa, da Roma. Padre morto per malattia di cuore. Madre vivente in buona salute. Sempre bene. Viene operata di adenoma della mammella.

| Data | Ora | Quantità di glucosio somministrato — Grammi | Esame delle urine | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Peso specifico | Reazione | Colore | Aspetto | Albumina | Glucosio | Quantità di glucosio |
| 9 aprile 1906 .. | 7 | 150 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. .. | 8 | » | 41 | 1013 | acida | gialla | limpida | — | — | — |
| Id. .. | 9 | » | 30 | 1013 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 10 | » | 45 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 11 | » | 68 | 1011 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 12 | » | 30 | 1012 | » | » | » | — | — | — |
| 15 aprile (antecedente operazione) | 7 | 100 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 37 | 1018 | acida | gialla | limpida | — | + | tracce |
| Id. | 9 | » | 39 | 1018 | » | » | » | — | + | 0.25 % |
| Id. | 10 | » | 51 | 1016 | » | » | » | — | + | 0.12 % |
| Id. | 11 | » | 60 | 1015 | » | » | » | — | + | tracce |
| Id. | 12 | » | 50 | 1016 | » | » | » | — | — | — |
| Id. | 13 | » | 40 | 1016 | » | » | » | — | — | — |
| 16 aprile (operato) | Urine di 24 ore | | 420 | 1022 | » | » | torbide | — | + | tracce |
| 17 aprile | » | | 300 | 1022 | » | » | » | — | — | — |

Tabella VIII. — L. A., di anni 19, da Roma. fabbro. Genitori viventi e in buona salute. E' stato sempre bene. Ricorre all' Ospedale per farsi operare d'ernia inguinale.

| Data | Ora | Quantità di glucosio somministrato — Grammi | Esame delle urine | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Quantità | Peso specifico | Reazione | Colore | Aspetto | Albumina | Glucosio | Quantità di glucosio |
| 5 marzo 1906 .. | 7 | 150 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. .. | 8 | » | 34 | 1010 | acida | gialla | limpida | — | — | — |
| Id. .. | 9 | » | 36 | 1010 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 10 | » | 31 | 1013 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 11 | » | 35 | 1014 | » | » | » | — | — | — |
| Id. .. | 12 | » | 20 | 1019 | » | » | » | — | — | — |
| 9 marzo (antecedente operazione) | 7 | 100 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Id. | 8 | » | 20 | 1015 | acida | gialla | limpida | — | + | tracce |
| Id. | 9 | » | 35 | 1015 | » | » | » | — | + | tracce |
| Id. | 10 | » | 30 | 1012 | » | » | » | — | + | 0.30 % |
| Id. | 11 | » | 25 | 1010 | » | » | » | — | + | 0.30 % |
| Id. | 12 | » | 40 | 1010 | » | » | » | — | + | 0.15 % |
| 10 marzo (operato) | Urine della giornata | | 405 | 1022 | acida | gialla | limpida | — | — | — |

## LETTERATURA.

1 ARNDT. *Ueber alim. Glyk. bei Gehirnkrankheiten.* Zeitschr. für Nervenheilkunde, X, 419, 1897.
2. CL. BERNARD. Arch. gén. de Méd., 1849. Leçons de phys. exp., 1854-55. Comptes-rendus de l'Acad. 1857. *Leçons sur le diabète.* Paris. 1877.
3. L. BORRI. *Le lesioni traumatiche di fronte ai codici penale e civile e alla legge sugli infortuni del lavoro.* Milano, 1899. Soc. editr. libraria.
4. Ch. BOUCHARD. Traité de Path. génér. Vol. I, pag. 509.
5. BRAEHMER, Vedi Borri, l. c.
6. CANTANI. *Diabete Mellito.* Tratt. ital. di pat. e terapia medica. Vol. IV, parte 1ª. Milano (Vallardi).
7. CORNU. Ann. Méd. Psycol., 902.
8. CAVAZZANI. Arch. ital. de biolog. T. XIX, 1893. Ann. di Ch. e Farm., 1894. Gazz. osped., 1894.
9. Von FRERICHS. *Ueber d. Diabetes.* Berlin, 1884.
10. GEELVINK. Arch. d. Psycol. T. 32, f. 3, 1899.
11. HOPPE SEYLER. Virchow's Arch. Bd. X, 5. 144.
12. V. JAKSCH. Pragen. Med. Woch., 1895, 27.
13. KÜLTZ. Pflügers Arch. Bd. XXIV, 1881. Festschr. für C. Ludwig. Marburg. 1890.
14. LEHMANN. Phys. Chem. Bd. I, S. 270. Bd. II, S. 375.
15. L. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Milano, 1901.
16. MARANDON de MONTYEL. Bull. Méd., n. 78, pag. 821.
17. B. NAUNYN. *Der Diab. Mel.* (Nothnagel Sp. Pathol. und Ther. Bd. VII, p. I).
18. C. Von NOORDEN. *Il Diabete Mellito* (Trad. ital.). Soc. Ed. Dante Aligh., 1903.
19. OLLIVIER. Gaz. hebd., 1875.
20. V. OORDT. Münch. Med Woch., 1998.
21. PAVY. Guy's Hosp. Reports, 1858. Croonian Lectures, 1878.
22. REALE. Manuale di Chimica clin. Napoli, 1900.
23. G. ROCQUE. *Les glic. non diab.* Paris, 1902.
24. SAMELE. *Glicos. traumatica.* La Clin. Med. ital., 1907.
25. SCHÜTZ, LOEB. Prag. med. Woch., 1897, n. 18-20.
26. SCHIFF. Arch. des Sciences phys. et nat., 1878.
27. I. STRAUSS. Berl. Klin. Woch., 1899, n. 13.
28. TESCHEMACHER, FLAESCH. Berl. Klin. Woch., 1891, n. 40.
29. VOGEL. Virchow's der Sp. Pat. und Therap., Bd. 6. Abth 2, S. 490.
30. C. VOIT. Zeitsch. für Biol. 1869-70.
31. WORM-MÜLLER. Pfluger's Arch., 1884. Bd. 34.

IV.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Guido Baccelli

# Malattia di Friedreich in una bambina

## CONTRIBUTO CLINICO

del prof. CARLO A. CRISPOLTI, assistente nell Istituto.

*(Continuazione e fine, vedi fascicolo precedente).*

Un altro carattere della malattia di Friedreich è quello di essere *ereditaria e familiare,* onde l'appellativo di atassia ereditaria secondo alcuni, di atassia familiare secondo altri. Questa denominazione è impropria, giacchè l'ereditarietà e la familiarità non rappresentano un carattere assoluto ed indispensabile; per questo non sono nemmeno dati essenziali per la diagnosi.

Nel nostro caso ritroviamo questi due caratteri?

Qui, nella piccola inferma, si tratta indubbiamente di una *affezione congenita* del sistema nervoso. La malattia infatti si è iniziata al 14° mese circa di vita, senza cause speciali cui riferire l'origine ed ha assunto un decorso progressivo (carattere questo essenziale, quando esiste, della malattia di Friedreich); decorso diremmo, quasi acuto, grave, quale abitualmente non si verifica in questa speciale forma morbosa. Quindi anche nel caso nostro si tratta di una speciale disposizione morbosa congenita di certi sistemi di fibre nervose, per cui, come Strümpell giustamente osserva, « detti sistemi non sono idonei a funzionare permanentemente, e quindi cadono lentamente in una precoce atrofia ».

Ma, se si deve ammettere una affezione congenita di speciali sistemi di fibre nervose del midollo spinale nella nostra inferma, possiamo ammettere parimenti l'ereditarietà, nel senso stretto della parola, e la famigliarità? Diciamo innanzi tutto che quest'ultimo carattere, *famigliarità,* nel caso in studio, non si può nè affermare, nè negare per il momento. Infatti dei tre germani della piccola inferma, il maggiore è morto a sette anni e mezzo, senza presentare mai disturbi nervosi simili a quelli di cui ragioniamo; il secondo dei nati ha 6 anni, l'ultima ha 17 mesi, e per ora non presentano nè l'uno nè l'altra turbe nervose congenite. Di certo, nelle precedenti generazioni, sia dal lato materno, sia dal lato paterno, non si verificarono casi di atassia di Friedreich. Comunque, non possiamo sapere se i due germani viventi della piccola malata, in un periodo relativamente più o meno lontano della vita, presenteranno una sindrome morbosa dello stesso tipo di quella in parola. Del resto, se anche ciò non si verificasse, se cioè il carattere famigliare fa-

cesse per sempre difetto, questo argomento non sarebbe sufficiente per infirmare il nostro giudizio diagnostico, giacchè l'esperienza clinica ci dimostra che possono esistere casi di malattia di Friedreich isolati, che colpiscono cioè un solo individuo. Demoulin, tra gli altri autori, riunì 22 osservazioni nelle quali mancava il carattere famigliare; Soca ne riunì 11.

Esiste qui l'altro carattere, per quanto non essenziale, non indispensabile, della *ereditarietà*? Noi crediamo che sì, tanto dal lato materno, quanto dal lato paterno. Si sa infatti come le malattie del sistema nervoso (isteria, epilessia, le nevrosi in genere, le psicosi, la tabe, le malattie organiche del sistema nervoso, ecc.....); certi stati di intossicazione, certe malattie tossiche, costituzionali, ecc., così la sifilide, l'alcoolismo ed in genere le malattie diatesiche, che si riscontrano negli ascendenti, possono determinare nei discendenti quella che i Francesi chiamano « hérédité de transformation », nel senso che da un epilettico può, nascere un isterico, un tabetico, un idiota, uno psicopatico, ecc., ecc.; da un gottoso, un isterico, uno psicopatico, un organico cerebrale o spinale, ecc., ecc.. e magari un figlio che durante la vita non ha turbe nervose, nè mentali, ma da cui nasce un individuo che presenterà una nevrosi, una psicosi, una grave alterazione organica del sistema nervoso. « Hérédité de transformation » questa, giustamente appellata così, per differenziarla dalla così detta « hérédité strictement similaire », nel senso che un genitore epilettico origina un figlio epilettico; un isterico origina un isterico; uno psicopatico un figlio che presenterà un giorno una psicosi, e così di seguito, e che più raramente della prima varietà si riscontra, particolarmente per la malattia di Friedreich. Infatti non sono frequenti casi di malattia di Friedreich in infermi i cui parenti hanno presentato essi stessi la malattia ereditata dai loro progenitori.

Orbene noi non ritroviamo nel caso nostro una « hérédité similaire »; troviamo bensì manifesta la così detta « hérédité de transformation », sia dal lato paterno, sia ed in particolar modo dal lato materno. Difatti l'avo della piccola inferma dal lato paterno, era certamente uricemico-gottoso ; l'avo materno morì per una grave affezione organica del sistema nervoso (tabe), il nonno materno, psicopatico, morì suicida in un momento di esacerbazione dei fenomeni psichici. Questa ereditarietà neuropatica atavica di trasformazione nel senso lato della parola, oltre che nella nostra piccola inferma, la ritroviamo per ora anche in due dei fratelli: cioè nel maggiore, morto a 7 anni e mezzo, che aveva un carattere spiccatamente nervoso, era cioè irascibile, irrequieto, impulsivo e che a sei anni appena, parlava di suicidarsi per un nonnulla; ed anche nel secondo dei nati, che vive, ha sei anni e che sembra dotato di assai scarsa intelligenza.

Dunque, nel nostro caso, ritroviamo anche la esistenza di quei dati anamnestici caratteristici, ma non indispensabili ed essenziali, nel loro complesso però di estremo valore per la malattia di Friedreich, cioè a dire *inizio precoce della sindrome morbosa nell'infanzia; carattere congenito ed ereditario del processo morboso; decorso certamente progressivo della malattia.*

***

Dopo ciò, avendo già dimostrato che i sintomi clinici tutti presentati dalla nostra inferma, corrispondono perfettamente a quelli che sono ritenuti da tutti gli autori come proprî e caratteristici della malattia di Friedreich, noi potremmo fin da ora terminare la discussione clinica intrapresa.

Desideriamo però fare poche altre considerazioni, intorno ad alcuni fatti singolari che emergono dallo studio obiettivo della inferma.

Mentre molti dei sintomi, quali l'atassia, l'abolizione dei riflessi tendinei, la speciale alterazione della favella, ecc., ecc., sono di una tale evidenza che non lascia dubbiezza alcuna, altri epifenomeni che sogliono completare generalmente il quadro clinico della malattia di Friedreich, quali il nistagmo e la risposta estensoria dell'alluce (fenomeno di Babinscky), sono non sempre evidenti o sicuri; altri, come la scoliosi e la forma speciale del piede incurvato, fanno fino ad ora difetto.

Queste considerazioni non ci autorizzano però a cambiare il giudizio diagnostico di malattia di Friedreich, sapendosi come tali epifenomeni non sono nè dati essenziali, nè strettamente necessari in questa malattia, al punto che possono perfino far difetto in certe forme avanzate, nelle quali poi si ha la piena conferma anatomo-patologica della diagnosi; mentre in altri casi, che del resto sono i più frequenti, si possono sviluppare, come effettivamente si sviluppano, in un periodo piu avanzato del morbo.

Così, a proposito del nistagmo, che nella nostra inferma esiste non costante, sotto l'effigie di movimenti nistagmiformi in senso trasversale dei globi oculari, che si manifestano quando si ricerca con pazienza il fenomeno, a parte le moltissime osservazioni cliniche nelle quali questo sintoma faceva difetto, si sa che esistono casi corredati del reperto anatomico, come ad esempio il caso di Bonnus, in cui il nistagno mancava assolutamente.

Infatti, anche nei testi di neuropatologia più accreditati, si dice che tale sintoma non si ha sempre, ed in ogni modo non si osserva che nei periodi molto avanzati della malattia (Strümpell). Del resto, per il caso speciale nostro, potremmo anche aggiungere, che il sintoma probabilmente in seguito si renderà ancor più manifesto.

La istessa cosa possiamo dire per il fenomeno di Babinscky, che nella nostra inferma è poco certo o per lo meno non costante sul destro lato: invero anche per questo sintoma, che quando esiste sta ad indicare la lesione del fascio piramidale, si ritiene che se il fenomeno si riscontra spesso, talune volte può mancare (Oppenheim).

E veniamo alla forma speciale del piede incavato, e alla deformazione della colonna vertebrale (scoliosi).

Amendue questi epifenomeni non sono costanti e se si riscontrano, si riscontrano sempre nel periodo avanzato della malattia (Strümpell, Oppenheim). Orbene, se nella nostra inferma non esistono, si riscontrano invero altri

fatti che hanno con essi, a nostro avviso, una certa corrispondenza, per non dire lo stesso significato clinico.

Infatti se non avvi una vera scoliosi, si riscontra altresì una speciale alterazione iniziale della colonna vertebrale, la quale è sempre mantenuta in una posizione curva all'innanzi, prevalentemente nella statica e nella deambulazione, ma anche quando la bambina sta seduta e sdraiata sul letto; il capo pure è flesso in avanti e sulla colonna vertebrale si nota un lieve, ma evidente incurvamento cervico-dorsale. Per cui non sappiamo se nella bambina, qualora sopravviverà, si manifesteranno in un'epoca più o meno lontana, per l'atteggiamento viziato che è costretta di tenere con la colonna vertebrale e con il capo, alterazioni più gravi nella forma di questa, cioè a dire o una scoliosi, o una cifosi.

Riguardo alla alterazione nella forma del piede, se pure non si riscontra nel nostro caso la così detta forma incavata, si ha però di certo un atteggiamento che non è normale; i piedi sono permanentemente iperestesi, talvolta con lieve flessione plantare delle falangette delle ultime 4 dita; atteggiamento questo che è stato descritto anche da altri autori nella malattia di Friedreich, così da Oppenheim, da Cestan, ecc... e che secondo le nostre ricerche elettro-diagnostiche, è causato dal fatto che prevale la tonicità dei muscoli flessori del piede su quella dei muscoli estensori, nei quali avvi i segni di una reazione degenerativa.

Per cui, se nella nostra inferma non ritroviamo la più comune delle alterazioni nella forma del piede, descritta con il nome di piede incavato « pied bôt », ritroviamo altresì una alterazione più rara nella forma, descritta anche da Oppenheim e Cestan, e che consiste in una esagerata iperestensione dei piedi e delle dita dei piedi.

***

Nè priva di un certo interesse, deve secondo noi, essere l'interpretazione dello speciale atteggiamento delle dita di ambo le mani nella nostra inferma, che ricorda quello della mano ad artiglio. La mano inoltre si presenta incavata leggermente, ma assai più del normale, nella faccia palmare; sintoma questo che ci sembra poterlo ravvicinare a quello descritto da Sicard e da Cestan con l'appellativo di « maine bôte », che potrebbe essere paragonato alla deformazione del piede descritta con il nome di « pied bôt », sintoma che trova riscontro nell'esame elettrico dei muscoli, il quale fa apprezzare una diminuzione della eccitabilità elettrica galvanica e faradica dei muscoli dell'avambraccio (propriamente degli estensori, la di cui contrazione sotto lo stimolo galvanico è un po' meno pronta e rapida che in condizioni normali), più marcata nei muscoli interossei di ambo le mani, dove si ha una vera reazione degenerativa, indice di un immanente grado, per ora lieve, di atrofia muscolare nei surriferiti distretti muscolari: fatto questo che trova riscontro in analoghe alterazioni della eccitabilità elettrica faradica e galvanica dei mu-

scoli estensori della gamba (regione anteriore), che appaiono anche più marcate di quelle dei muscoli degli arti superiori, sotto forma di reazione degenerativa.

Tali alterazioni trofiche dei muscoli, nella malattia di Friedreich, benchè molto rare, furono del resto già descritte da altri autori; possono anzi in qualche caso manitestarsi precocemente ed intensamente. Così Oppenheim, nel suo trattato delle malattie nervose, ricorda il caso dei tre fratelli di Whyte, nei quali si sviluppò la mano ad artiglio, in seguito ad atrofia ed alla scomparsa dei muscoli interossei. Ghilarducci recentemente, in una sua nota preventiva, riferisce alcuni casi di sindrome di Friedreich, tutti appartenenti ad una famiglia, associata a sindromi miopatiche.

Non si sa con precisione, ma si deve ritenere che, molto presumibilmente, tali alterazioni trofiche dei muscoli, siano in rapporto con l'atrofia delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale.

Nel caso di Vincelet infatti, fu trovata tale alterazione nelle cellule delle corna anteriori.

* * *

Da ultimo, merita menzione speciale, il modo di comportarsi della intelligenza nella malattia di Friedreich. Nei casi puri, l'intelligenza può rimanere intatta (Oppenheim, Schoenborn, ecc.). Sono stati descritti però dei casi combinati con l' idiozia (Nolan, Pick, Wickel, Szczypiorski, Peitzche, ecc.).

Nella nostra bambina, non solo l'intelligenza è normale, ma è precocemente sviluppata.

Laonde, nel nostro caso, dopo avere analizzato e vagliato accuratamente e diligentemente i singoli fenomeni presentati dalla piccola inferma, ci pare che la diagnosi di *malattia di Friedreich si imponga.*

* * *

Per *concludere*, la nostra osservazione riesce interessante per i seguenti fatti:

1. Per l'inizio assai precoce (al 14° mese di vita) della sindrome morbosa.
2. Per l'assenza del carattere familiare.
3. Per l'assenza di una eredità nervosa propriamente detta nei genitori dell' inferma.
4. Per la presenza di una eredità nervosa atavica di trasformazione.
5. Per l'intensa atassia statica e dinamica del tipo cerebello-spinale, ma prevalentemente cerebellare.
6. Per l'abolizione di tutti i riflessi tendinei.
7. Per la speciale marcata alterazione della favella (parola scandita).
8. Per le singolari alterazioni trofiche muscolari (reazione degenerativa) in alcuni muscoli degli arti superiori ed inferiori, e per la consecutiva alte-

razione nella forma delle mani (mano ad artiglio ed incavata ?) e dei piedi (piedi iperestesi).

9. Per la perfetta conservazione, anzi per il precoce sviluppo della intelligenza.

10. Per il decorso relativamente rapido e progressivo della sindrome morbosa.

Roma, marzo 1907.

## BIBLIOGRAFIA.

AUSCHER. *La maladie de Friedreich*. Soc. de Biol. 1890, 26 juillet.

AUSCHER. *Sur un cas de maladie de Friedreich avec autopsie*. Arch. de Phys. norm. et path., 1893, pag. 340.

AUBERTIN. *La maladie de Friedreich*. Arch. génér. de méd., 1904, n. 32.

BASTIANELLI G. *Le sclerosi combinate del midollo spinale nelle anemie perniciose*. Atti regia Accademia medica di Roma, 1895-96.

BAUMEL. *Leçons cliniques sur les maladies des enfants*. Montpellier, 1893, p. 240.

BIANCHI L. *Malattia di Friedreich*, 1883.

BROUSSE. *De l'ataxie héréditaire (maladie de Friedreich)*. Th. Montpellier, 1882, n. 37.

BRISSAUD. *Leçons sur les maladies du système nerveux*, 1895.

BONNUS. *Contribution a l'étude de la maladie de Friedreich*. Th. Paris, 1898, n. 282.

BLOCQ. *Maladie de Friedreich*, in Manuel de DEBOVE et ACHARD.

BARKER. *Description of brain and spinal cord in hereditary ataxia*. The decen. publications of the University of Chicago. vol. X, 1903.

BAYET. *Maladie de Friedreich et hérédo-syphilis*. Annales de la Société Belge de Neurologie, 1902, n. 9, p. 241.

BESOLD. *Klinische Beiträge zur Kenntniss der Friedreich'schen Krankheit (hereditäre resp. juvenile Ataxie)*. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1894, V., p. 157.

BING. *Die Abnützung des Rückenmarks (Friedreich'sche Krankheit und verwandtes)*. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 1904, Hft. 1-2, pag. 163.

BIRO. *Einige Mittheilungen über die Friedreich'sche Krankheit*. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 1901, Bd. IX, Heft. 2-4, p. 164.

CERLETTI e PERUSINI. *Sopra due casi familiari di atassia cerebello-spinale (tipo Friedreich ?) presentanti alcune rare particolarità*. Rivista di patologia nervosa e mentale, 1905.

CHARCOT. Leçons cliniques, 1884 e 1887.

CESTAN et SICARD. *La maine bôte dans la maladie de Friedreich*. Revue neurologique, 1893 pag. 1118.

COHN. *Zwei Fälle von Friedreich'sche Ataxie*. Neurologisches Centralblatt, 1898, pag. 302.

COMBES. *Maladie de Friedreich*. Thèse Montpellier, 30 juillet 1902.

COLLINS. *A clinical report of 9 cases of Friedreich's disease*. American Medicine, 1903, 30 may. Ref. Neurolog. Centralbl., 1904.

DÉJERINE. *L'hérédité dans les maladies du système nerveux*. Thèse d'agrégation, 1886.

DÉJERINE et THOMAS. *Maladie de Friedreich*. In Traité de médecine et de thérapeutique de BROUARDEL et GILBERT, Tome IX, 1902.

DEMOULIN. *Maladie de Friedreich*. Thèse de Lille, 1902, n. 68.

FÉRÈ. *L'ataxie familiale*. Progrès médical, 1882.

GHILARDUCCI. *Su alcuni casi di sindrome del Friedreich associata a sindromi miopatiche*. Il Policlinico, Sez. pratica, fasc. 45, 1906.

GILLES DE LA TOURETTE, BLOCQ, HUET. *Cinq cas de maladie de Friedreich*. Nouvelle Iconographie de la Salpétrière, 188, pag. 45.

GRASSET. *Diagnostic des maladies de la moelle*. Actualités médicales, 1901.

GRASSET. *Leçons sur les maladies de l'orientation et de l'equilibre*. Biblioth. Scientif. Internationale, Paris, 1901.

GOWERS. *Trattato delle malattie del sistema nervoso*. Edizione ultima.

GRASSET et RAUZIER. *La maladie de Friedreich*. Paris, 1894.

GUENOT. *Contrib. à l'étude clinique, anatomo-pathol. et étiolog. de la maladie de Friedreich*. Thèse de Lyon, juillet 1904, n. 183.

GUIZZETTI. *Contributo all'anatomia patologica della malattia di Friedreich*. Il Policlinico, 1894, pag. 438.

HUET. *Maladie de Friedreich*. Th. Paris, 1889.

HIRTZ e LEMAIRE. *Studio critico sulla tabe infanto-giovanile.* Revue neurologique, 15 marzo 1905.
LENOBLE et AUBINEAU. *Deux cas des maladies nerveuses familiales intérmédiaires entrè l'hérédo-ataxie cérébelleuse et la maladie de Friedreich.* Revue neurologique, 1901, pag. 393.
LADAME. *Maladie de Friedreich.* Revue médicale de la Suisse Romande, 1889.
LONDE. *De l'érédo-ataxie cérébelleuse.* Th. Paris, 1895, n. 158.
LETULLE et VAQUEZ. *Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie.* Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 22 février 1890, II pag. 21.
KOPEZINSKI. *Sopra l'atassia ereditaria.* Da Jahresb. di Flatau, 1899 pag. 473.
KARPLUS. *Friedreich's Krankheit.* Jahrbücher f. Psychiatrie etc., Bd. XX, 1901.
KOENING. *Cerebrale Diplegie der Kinder Friedreich'sche Krankheit und multiple Sklerose.* Berlin. klin. Woch., 1895, p. 716.
MOUSSOUS. *Maladie de Friedreich.* In Traité de mal. de l'enfance de Grancher, 1898.
MARIE. *Maladie de Friedreich.* 1894, Paris. Sul Trattato di Charcot, Bouchard, Brissaud.
ID. *Sur l'hérédo-ataxie-cérébelleuse.* La Semaine médicale, 1893, pag. 444.
ID. *Leçons sur les maladies de la moelle.* Paris, 1892.
MINGAZZINI and PERUSINI. *Two cases of familial heredo-spinal Atrophy (Friedreich's Type).* The Journal of mental Pathology. New-York, 1904, vol. VI.
MORAVCSIK. *Friedreich'sche hereditäre Ataxie.* Ungar; ref. Neur. Centralbl., 1904. 949-950.
NONNE. *Ein weiterer Befund bei einem Fall von familiärer Kleinhirnataxie,* ecc. Arch. f. Psychiatrie, 1895.
NOLAN. *Friedreich's disease (hereditary ataxia) associated with genetous idiocy.* Dublin Journal of med. Sciences, 1895, 3.
OPPENHEIM. *Trattato delle malattie nervose.* 1901.
OLENOFF. *Essai sur l'hérédité dans la maladie de Friedreich.* Thèse de Montpellier, 1903.
PECK. *Un caso di atassia di Friedreich,* Journal of neur. a. ment. dis., 1899. pag 505.
PHILIPPE et OBERTHÜR. *Deux autopsies de mal. de Friedreich.* Revue neurol. 1901, p. 971.
PIC et BONNAMOUR. *Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie.* Nouvelle iconographie de la Salpétrière, 1904, n. 2.
RIBEL. *Contribution à l'etude de la maladie de Friedreich.* Th. Paris, 1894, n. 177.
RAUZIER. *La maladie de Friedreich.* Nouveau Montpellier méd., 1894.
RAYMOND. Leçons cliniques, 3me série, 1896-97-98.
ID. *Tabès juvenile et tabès héréd.* Progrès médic., 1897.
ROUFFINET. *Maladie de Friedreich.* Th. Paris, 1891.
STRÜMPELL. *Trattato di patologia speciale medica (Malattie nervose).* Edizione ultima.
SIMON et PHILIPPE. *Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie.* Progr. méd., 1897.
SOARES DE SOUZA. *Estudio clinico da ataxia héreditaria de Friedreich.* Th. de Rio Janeiro, 1887.
SOCA. *Etude clin. sur la maladie de Friedreich.* Th. Paris, 1888-1889, n. 17.
SCHOENBORN. *Mittheilungen zur Friedreich'schen Ataxie.* Neur. Centralbl., 1901, n. 1.
SCHULTZE. *Ueber die Friedreich'sche Krankheit,* etc. Deut. Zeits. 1904.
SCZYPIORSKI. *Maladie de Friedreich.* Annales médico-psycholog., 1892.
SEIFFER. *Ueber die Friedreich'sche Krankheit,* etc. Ref. Neur. Centralb., 1903.
THOMAS e ROUX. *A proposito di un'osservazione seguita da autopsia di atassia di Marie.* Revue de médecine, 1901, pag. 762.
THOMSON. *Hered. spastic paraplegia. Its relat to Friedreich's disease and its claim to be considered as a clinical entity.* Brain, vol. CIII, 1903.
VINCELET. *Etude sur l'anatomie path. de la maladie de Friedreich.* Th. Paris, 1900.
WEBER. *Drei neue Fälle von reiner hereditärer Ataxie.* Deut. medizin. Wochens. 1901, p. 676.
WICKEL. *Ein Fall von Friedreich'scher Krankheit.* Münch. mediz. Wochens. 1900, p. 249, n. 8.
VIRES. *Diag. et traitement des maladies du système nerveux.* Montpellier, Coulet édit. 1902.

---



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XV. Roma, maggio 1908 Vol. XV-M. (fasc. 5).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

## Esistono forme fruste o rudimentali di distrofia muscolare (tipo Erb): ne è possibile la guarigione?

Prof. dott. ALESSANDRO MARINA (Trieste), libero docente.

Spetta ad Erb il merito di aver creato il quadro clinico della distrofia muscolare giovanile e di aver dimostrato in una mirabile sintesi, basata su osservazioni proprie ed altrui, come le varie forme, descritte prima del 1883-84 e di poi dagli altri autori, non fossero che parti di una affezione sola, che di solito comincia nella infanzia e si sviluppa nei successivi primi decenni (1).

Egli unì tutte le forme in una: nella distrofia muscolare progressiva, distinguendo la forma infantile pseudoipertrofica senza o con partecipazione del volto (Landouzy e Déjerine), la sua forma giovanile con prevalenza scapulo-omerale e la forma ereditaria. Dimostrò che in molti individui, affetti da distrofia della muscolatura scapulo-omerale, c'è anche pseudoipertrofia di singoli gruppi muscolari alle estremità inferiori non solo, ma nella regione stessa, precipuamente affetta: alla spalla, all'omero, dove alcuni muscoli sono atrofici,

(1) Erb. *Dystrophia muscularis progressiva.* Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. 1891, I. Bd. I-II H.

altri ipertrofici; dimostrò che si può avere anche la partecipazione del volto e tutto ciò in più individui di una stessa famiglia ed in più generazioni.

Questo fatto fu anzi negli ultimi anni rilevato da Massalongo e specie da Jendrassek (1) e la sua scuola, che sviluppò la biologia di quella, che potrebbe dirsi « la famiglia distrofica », portando un gran contributo allo studio dell'affezione.

E' naturale però che una affezione, abbracciante non tutto il sistema muscolare ad un tempo, e che procede con soste, talvolta lunghissime, presenti varietà e da ciò i tipi. Può cominciare dal volto, dalle estremità superiori, dalle inferiori ed in modo appena avvertito; anzi, per quanto riguarda questo inizio subdolo, Hahn (2) accentua che lo sviluppo di un piede equino in bambino deve far sorgere il sospetto che si possa trattare di una incipiente distrofia muscolare.

Così, la distribuzione delle atrofie ed ipertrofie può essere irregolare e colpire muscoli non in modo tipico; p. e., in un caso di Schwarz (3) v'era atrofia dei deltoidi, dei sopra ed infraspinati e persino contrazioni fibrillari, che possono forse far sorgere dubbio sulla forma.

Così il decorso può essere lunghissimo e talvolta ad onta di una spiccata affezione, può esserci una funzionalità normale.

Un esempio è la seguente mia osservazione, che credo non inutile riferire (v. fig. 1ª):

Osservazione I. — N. N. 31 anno, impiegato, lo vidi per la prima volta nel giugno 1906, gentilmente inviatomi dal prim. dott. Liebmann. Nato in 7 mesi per parto bigemino, sopravvisse al fratello, morto subito, e fu allevato con cura assidua. La dentizione cominciò a 7 mesi, camminò a due anni e mezzo, parlò a due anni.

Da bambino di intelligenza limitatissima, ostinato e caparbio, era debolissimo, cadeva ogni momento, non poteva adoperare le mani e le braccia senza stancarsi subito, aveva bisogno di molte ore di sonno. Esercizi ginnastici, scherma, non valsero a rinforzargli la muscolatura, però poteva fare qualche passeggiata come i ragazzi della sua età.

Si svolse stentatamente sia nel fisico che nella intelligenza limitatissima; presuntuoso, volubile, crede di valere qualche cosa perchè imparò discretamente l'italiano, il francese ed il tedesco. Fece tre classi ginnasiali, due tecniche, la scuola commerciale, sempre con aiuti e con spinte da ogni parte, poi volendo, diceva lui, studiare filologia moderna, fece due anni come straordinario alla università, non portando a fine niente.

Non fu preso militare per debolezza generale, però questa non gli impediva la sua vita di elezione, faceva lunghe passeggiate e la lentezza nel ve-

---

(1) Jendrassek. *Beiträge zur Kenntniss der hered. Krankhteiten.* Deut. Zeitschr. f Nervenheil. 1902, Bd. 22 S. 444.

(2) Zeitschr. f. Nervenheil. Bd. 20, H. 3-4, 1901.

(3) Schwarz Leo. Prager med. Woch. 1901, n. 48.

stirsi non lo turbava. Egli anzi oggi non dà affatto importanza alla sua affezione (anzi fui chiamato non per la debolezza muscolare, ma perchè gli doleva un ginocchio), occupato com'è o dall'innamorarsi ogni due tre mesi di un' altra donna o di ascriversi a sette religiose.

La sua passione costante è quella delle gite alpine, ciò che sembra una ironia; eppure due anni or sono *fece in piano 17 ore continue di cammino* con salite fino a 300 metri, ed ora è un anno, *fece una salita di 3000 metri*. Dopo questa cominciò a sentire un dolore al ginocchio ed una debolezza speciale alle gambe e si potè rilevare che spesso gli si piegava il ginocchio destro ed inciampava col piede sinistro. Da sei mesi lo stato peggiorò, ma preoccupato è solamente per il dolore al ginocchio destro.

FIG. 1ª

L'ammalato è un giovane alto m. 1.70. Grande apertura delle braccia m. 1.27. Capo dolicocefalo, circonferenza del capo 54 cent., arco bimastoideo 35 cent. di nastro. Dalla gabella al tub. occipitale 36 cent. Parla con voce di falsetto e biascicando. Orecchie appuntite, lobulo aderente, palato alto.

Fenomeni pupillari alla luce, alla convergenza ed alla accomodazione normali. Facciali normali. Musculatura del volto normale.

Al cingolo scapolare si nota *atrofia dei sopraspinati più a sinistra, leggera dell'infraspinato sinistro* e dei *dentati* più a sinistra. La spalla destra è un po' più alta della sinistra. Sollevati l'orlo interno della scapola sinistra e l'angolo inferiore di destra; leggera scoliosi toracica destra; bene sviluppati da poter dire *quasi ipertrofici i deltoidi*, specie il sinistro; *atrofia concentrica della muscolatura delle braccia* e forte dimagrimento (atrofia?) dei pettorali. Circonferenza del braccio sin. 17 cent., a destra 18; del terzo superiore dell'avambraccio

sin. 17 cent., della metà 15, sopra il polso 14; a destra: 17, 14, 13.5 centimetri. Circonferenza a metà del deltoide a sin. 29, a destra 28.5 cent.

Il terzo e quarto dito della mano sinistra sono in flessione forzata e non si possono stendere neppure passivamente. L'ammalato dice che « le corde sono troppo corte » e di fatti si ha l'impressione di un *accorciamento dei tendini dei flessori sublimi.*

Natiche, estremità inferiori si direbbero ben sviluppate se non fosse evidente un ingrossamento del gastrocnemio.

Alla metà della coscia sin. 40 cent., a d. 40.5, sopra il ginocchio 30 cent. d. = sin. A metà del gastrocnemio sin. 33 cent., del destro 34. Leggera contrattura del tendine d'Achille sinistro.

*Movimenti.* — Scapole pochissimo fissate (specie la sinistra), movimenti di queste ad altalena. L'ammalato non può tenere teso in posizione orizzontale il braccio sinistro più di mezzo minuto, il destro invece quasi due minuti; solo con uno slancio può alzare le braccia sino alla verticale, tiene alzata poi la sinistra per mezzo minuto e per quasi un minuto la destra. Debole la resistenza dei gruppi muscolari ai movimenti contrari.

Non tremori alle dita, non contrazioni fibrillari.

Stretta della mano debole, al dinamometro a sinistra 15, a destra 10 (normalmente 45). Lentezza di tutti i movimenti delle braccia e delle dita, talchè, per vestirsi, per abbottonarsi, impiega moltissimo tempo, senza che ci sia atassia.

Alle estremità inferiori v'è una notevole diminuzione di forza dei quadricipiti del tibiale anteriore e degli estensori delle dita. Postosi l'ammalato in terra, *si alza come un vero pseudoipertrofico.*

I *riflessi* alle estremità superiori mancano completamente; normali invece sono quelli del ginocchio e gli achillei. Aluce plantare. Fenomeni cremasterici debolissimi, addominali normali. Non atassia, non Romberg.

Cammina a passi piccoli, dondolandosi e strisciando un po' la punta del piede sinistro.

Sensibilità normale.

*Eccitabilità elettrica* di tutta la muscolatura, sia faradica che galvanica, molto diminuita, specie agli estensori delle estremità superiori, nessuna reazione nè faradica nè galvanica ai deltoidi, ai dentati, agli infra e sopraspinati, ed ai quadricipiti delle coscie. Ai gastrocnemi ed agli estensori delle dita dei piedi reazione faradica molto diminuita, galvanica a 8 ma con formula normale.

In questo caso si tratta di un infelice, dallo sviluppo generale difettoso, del quale la disgenesia muscolare, come parte di una disgenesia più ampia, prese forma distrofica ma benigna. Solo dopo una ascesa, sproporzionata alle forze dell'individuo, l'affezione, poco manifesta alle estremità inferiori (nella infanzia cadeva spesso), appare completa e la malattia, sebbene congenita, si appalesa nella sua generalizzazione solo a trent'anni, e ancora l'ammalato può attendere alle sue occupazioni e camminare. Ciò ricorda lontanamente il caso 73 di Erb, nel quale l'affezione cominciò a 45 anni, ma per il quale Erb ammette pure l'inizio nella fanciullezza con lentissima progressione.

Oltre alla anomalia di conservata funzionalità in qualche ambito muscolare, e che sorprende, vanno notate alcune anomalie di localizzazione, p. es., *gli infraspinati invece di essere ipertrofici sono atrofici, poco sviluppata è la iper-*

*trofia dei deltoidi e dei gastrocnemi*, cose tutte che rendono il caso un po' atipico e difatti qui la distrofia non sta a sè, come nei casi classici, *ma è legata ad un difettoso sviluppo generale, specie intellettuale.*

Nella distrofia muscolare giovanile abbiamo dunque forme generali, ma in qualche regione l'affezione è più sviluppata, in altre meno, e possiamo avere una funzionalità sproporzionata alla entità delle lesioni muscolari apparenti. Ecco dunque quadri clinici vari, e difatti a tali differenze si devono le forme diverse nelle quali le distrofie si possono suddividere, cioè: tipo facciale, tipo faccio-omerale, omerale, omero-crurale e così via, a seconda della localizzazione temporanea.

Ma talvolta questa localizzazione parziale della malattia è stabile per decenni, forse per sempre, e a queste forme parziali si deve riferire, a mio avviso, l'accenno di Oppenheim, il quale dice (1):

« Vi sono forme abortive nelle quali è colpita una regione speciale, p. es., i muscoli del cingolo scapolare, senza che il processo abbia la tendenza ad invadere altre regioni. Un signore di 30 anni, che era in mia cura, mi assicurava che l'affezione, iniziatasi all'età di 10-12 anni, non aveva fatto in seguito ulteriori progressi ».

Si tratterebbe dunque, da quanto mi pare comprendere da questo brevissimo cenno, di una forma di *evidente* distrofia muscolare, localizzata al cingolo scapolare e persistente, ma sempre localizzata in quella regione.

Questa sarebbe la forma *abortiva* per Oppenheim.

Ora, credo di avere osservato un'altra forma di distrofia, che, per distinguerla da quella di Oppenheim, chiamo *frusta* o *rudimentale*, perchè difatti è differente da quella. Ecco l'osservazione:

OSSERVAZIONE II. — La bambina Sca, di 8 anni e mezzo fu indirizzata a me nel luglio del 901 dall'ortopeda dott. Rusca, e fu un dono regale.

Il collega mi scriveva: « Leggerissima scoliosi incipiente, manca una deviazione vera della colonna vertebrale, c'è solamente una leggera torsione, sicchè il triangolo toraco-brachiale destro è un po' più appiattito del sinistro, vorrei avere il suo parere sulle atrofie esistenti ».

Dirò subito che dal lato gentilizio nulla v'è di rimarchevole; la madre ebbe cinque figli, dei quali l'ammalata è la prima; dopo i cinque figli ebbe tre aborti.

L'anamnesi personale ci dà un rachitismo pregresso, del resto nulla, ma la madre osservò sempre nella bambina una certa stanchezza sia nel camminare (senza però mai cadere), sia, e più, alle estremità superiori nel lavorare, specie dopo aver tenuto per un po' di tempo sollevate le braccia.

Noto che il sistema nervoso ed i visceri nulla rivelano di patologico e mi limiterò a quanto accertai di anormale nei ripetuti esami fatti prima e dopo la presentazione dell'ammalata alla nostra Società medica.

Leggera scoliosi toracica destra, spalla destra un po' più alta della sinistra. Scapole sollevate, alate, più la destra. Orlo interno, distante dalla

(1) OPPENHEIM. *Lehrbuch der Nervenkrank.* 1905, pag. 265.

colonna vertebrale, a destra 5 centimetri, a sinistra 5 e mezzo, decorrendo, specie a sinistra, non parallelamente, ma verso l'esterno con quasi tutto il terzo inferiore e protundendo fortemente l'angolo inferiore.

Leggera *atrofia del sopraspinato, dell' infraspinato destro, solo nella sua parte superiore, mentre la parte inferiore è ipertrofica*, a sinistra si direbbe invece esservi una leggera *ipertrofia di tutto l' infraspinato. I dentati sembrano poco sviluppati, così i trapezi*, mentre la regione dei romboidei a destra sembra essere un po' più sviluppata che a sinistra. *Si può entrare con due dita sotto l'angolo inferiore della scapola a destra, con uno a sinistra.*

*Atrofia della porzione omerale del pettorale*, più a destra, con capo dell'omero sporgente un po' in avanti dalle due parti, però la parte *media del deltoide non solo non è atrofica, ma è abnormemente sviluppata* in relazione al resto della muscolatura, *si direbbe proprio ipertrofica.*

*Muscolatura del braccio destro molto denutrita* (si potrebbe dire atrofica), meno del sinistro. Alla metà del braccio destro centimentri 12 $^1/_2$, a sinistra 13 $^1/_2$, al terzo superiore dell'avambraccio centimetri 15 a destra, uguale a sinistra.

Ponendo le mani sotto le ascelle e sollevando le spalle, si nota, specie a destra, una abnorme motilità, cioè *la spalla cede facilmente e segue esageratamente il sollevamento.* All'alzare delle braccia passivamente ed attivamente (con un certo slancio), è evidente *il tipo ad altalena del movimento scapolare* e l'orlo interno della scapola, specie a destra, pare si stacchi maggiormente dal torace con un lieve moto di riversamento. Sono possibili però tutti i movimenti, ma sempre con scapole sollevate.

*La natica destra è indubbiamente ipertrofica e dura, la sinistra è normale.*

La muscolatura delle estremità inferiori apparentemente normale; coscia destra e sinistra 20 centimetri; polpaccio 25 centimetri a destra, 24 a sinistra. Andatura normale, si alza e si abbassa con facilità, si alza da terra normalmente.

*L' esame elettrico* rivelò una *diminuzione notevole della eccitabilità faradica* di tutta la musculatura, anche tenendo conto dell' aumentata resistenza, che si osserva generalmente in questa età. Rilevante diminuzione si notò in tutti i muscoli del cingolo scapolare, meno rilevante al braccio,

Alla corrente galvanica formula normale tra 8 e 10 MA. *Agli infraspinati ed ai glutei a destra nessuna reazione, nè faradica nè galvanica,* ai glutei di sinistra v'è solo una lieve reazione galvanica catodica.

Manca il fenomeno di Bechterew, *così tutti i riflessi* tendinei muscolari e periostali alle estremità superiori, buoni i fenomeni del ginocchio e l'achilleo. Aluce plantare.

Mi dispiace che la ragazzina non siasi lasciata fotografare in questo stadio per avere il confronto col poi; ma non ci fu verso. E' chiaro che si tratta di turbe distrofiche, le quali però, per scoprirle, dovevano venire ricercate con minuziosa cura e studiate nel loro complesso.

Il quadro generale della distrofia muscolare c'è, perchè abbiamo atrofie ed ipertrofie con turbata funzionalità ed eccitabilità elettrica, ma, come ho dovuto sempre notare nella storia, le atrofie e le ipertrofie (eccetto che la ipertrofia ai glutei) sono lievi, si teme di non aver da fare con vere ipertrofie, si teme, cioè, che la magrezza ed un certo stato atrofico della muscolatura facciano prendere la denutrizione per atrofia, e questa poi dia ai muscoli bene sviluppati l'apparenza della ipertrofia, ed in ciò sta la difficoltà

della diagnosi. Confesso (come dissi alla presentazione del caso alla Società medica), che se non avessi trovato una natica ipertrofica, il mio dubbio sarebbe rimasto, per sciogliersi poi in negazione, causa l'esito.

Ma la mia attenzione era svegliata da un caso di un giovane nel quale, molti anni or sono, ad un unico esame feci diagnosi di incipiente distrofia e che rividi a 22 anni circa, normale. Sgraziatamente non avevo avuto il tempo di fare annotazioni e non lo rividi che molti anni dopo, sano, quindi il caso è perduto, ma la impressione rimastami era quella di una distrofia rudimentale guarita, e fu ciò che tenne sempre sveglia la mia attenzione, esaminando con questa direttiva casi anche banali.

Guardiamo dunque il quadro generale presentato dalla nostra ammalata. Abbiamo una bambina che si stanca facilmente, che può tenere sollevate le braccia per pochissimo tempo, ci sono atrofie evidenti in muscoli che nella distrofia sono di solito atrofici, eccetto che parte dell'infraspinato che è atrofica, mentre di solito esso è ipertrofico, dico parte, perchè la porzione inferiore era di fatti ipertrofica. Si noti che anche nel mio primo caso qualche irregolarità di localizzazione nelle atrofie e pseudoipertrofie c'era. C'erano inoltre pseudoipertrofie molto probabili in altri muscoli o in parti di muscoli che di solito lo sono, p. es., deltoide e poi c'era una evidente, indubbia ipertrofia di una natica, dunque di una regione, direi quasi, di elezione. E lasciamo pure il gastrocnemio di destra, sebbene fosse più sviluppato del sinistro.

A ciò si aggiungono: movimenti *à bascule* delle scapole, diminuita eccitabilità elettrica in tutta la muscolatura ed in qualche muscolo perfino mancanza di reazione a forti correnti senza reazione degenerativa. Di più mancavano i riflessi alle estremità superiori.

Questa sindrome corrisponde a quella della distrofia muscolare giovanile ed a nessun'altra.

Di fatti non si trattava di una emipertrofia congenita alla quale si sarebbe potuto pensare per la prevalenza delle ipertrofie a destra, perchè si vedevano accenni anche a sinistra e poi perchè c'erano anche atrofie. Evidentemente non si trattava di paralisi infantile.

Si poteva domandarsi: Le distrofie muscolari erano forse effetto della scoliosi? Potrei rispondere di no, perchè nella enorme maggioranza dei casi le scoliosi non sono causa, ma effetto di posizioni viziate e di affezioni muscolari, anzi, secondo Steinhausen (1), una scoliosi può essere causata anche da una semplice paralisi di un serratus, ed in casi nei quali un braccio non possa venire sollevato completamente, la scoliosi è possibilissima e dovuta ai

---

(1) BIRD. *Ueber wirkliche und scheinbare Serratus-Lähmung.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheil. Bd. 23. S. 278.

continui tentativi che l'ammalato fa per rinforzare il movimento, ponendo anche in giuoco la colonna vertebrale (1).

Potrei inoltre rispondere di no, perchè l'ammalata fu inviata a me precisamente dall'ortopeda, il quale nella sua pratica vide centinaia di scoliosi e che osservò, molto giustamente, che quelle distrofie non potevano essere effetto di una leggerissima scoliosi,forma che non è raro trovare in individui sanissimi.

E' vero che, come dice Defosses (2), si osservano nella scoliosi dorsale alcune particolarità che, in forma più manifesta, abbiamo osservato nella nostra malata, così p. es. nella scoliosi la scapola è più elevata dalla parte della convessità ed è più vicina alla linea mediana, l'angolo inferiore della scapola è sollevato dal torace, vi si può introdurre un dito, talvolta mi parve osservare anche una certa atrofia degli infraspinati.

Ritornerò su questi varî punti più oltre, ora mi preme rilevare che nel nostro caso, oltre ad avere questi fenomeni, ne avevamo altri che non si possono porre in nesso con la scoliosi. Ci trovavamo di fronte ad una vera condizione patologica della muscolatura scapolare, avevamo ipertrofie ed atrofie più o meno manifeste, ipertrofia evidente di una natica, debolezza funzionale, diminuzione della eccitabilità elettrica, mancanza dei fenomeni tendinei e periostali.

Tutto questo complesso di fenomeni con le localizzazioni quasi tipiche, sia delle ipertrofie, sia delle atrofie, fanno bandire pure l'idea che si tratti di una semplice *scapola alata*, sulla quale diagnosi devo però soffermarmi perchè può dar luogo a dubbi.

Nella scapola alata, a differenza di quella dovuta alla distrofia muscolare, l'omoplata è in posizione normale, ma l'angolo inferiore e l'orlo interno sono un po' staccati dalla parete toracica, dando rilievo agli integumenti sottoposti, e ciò per la differente tonicità dei muscoli fissatori della scapola. Questa deficienza fa parte della deficienza muscolare generale, come la si osserva nei tubercolosi o in ragazzi in rapida crescenza, dimagriti, e specie nella corea (v. fig. 2ª e 3ª), anzi la scapola alata, comunissima in questi individui, è rara in ragazzi ben nutriti e robusti.

E con la scapola alata si ha spesso la scoliosi toracica e spesso un dimagramento notevole dei muscoli scapolari e specie degli infraspinati, di più volto emaciato, magrezza delle estremità, coste rilevate, petto appiattito, tutte espressioni dello stato cachettico generale.

Ora è naturale che nella distrofia la spalla sia alata e molto, dal memento che v'è non solo deficienza, ma paresi rilevante dei muscoli fissatori, come è naturale che ci sia anche una scoliosi, ma questi non sono che due fenomeni di un complesso fenomenologico.

---

(1) Nelle ultime pubblicazioni si dà grande importanza alle anomalie delle vertebre, come causa di scoliosi, ma qui c'era solo una torsione. (Nota fatta sulle prove di stampa).

(2) Presse méd. 1904, n. 105, e 1907, n. 22 e 45.

Nel nostro caso non v'era affatto un dimagramento notevole, qualche muscolo era ipertrofico, ed avevamo appunto un complesso di sintomi dei quali le scapole alate rappresentavano un fenomeno, ma non la malattia.

Ma si potrebbe fare una obiezione e dire, come mi son detto io: le atrofie ci sono, ma queste dipendono da denutrizione parziale; le ipertrofie nell'ambito del cingolo scapolare non sono vere ipertrofie, ma sembrano tali per il contrasto con i muscoli atrofici; la ipertrofia della natica

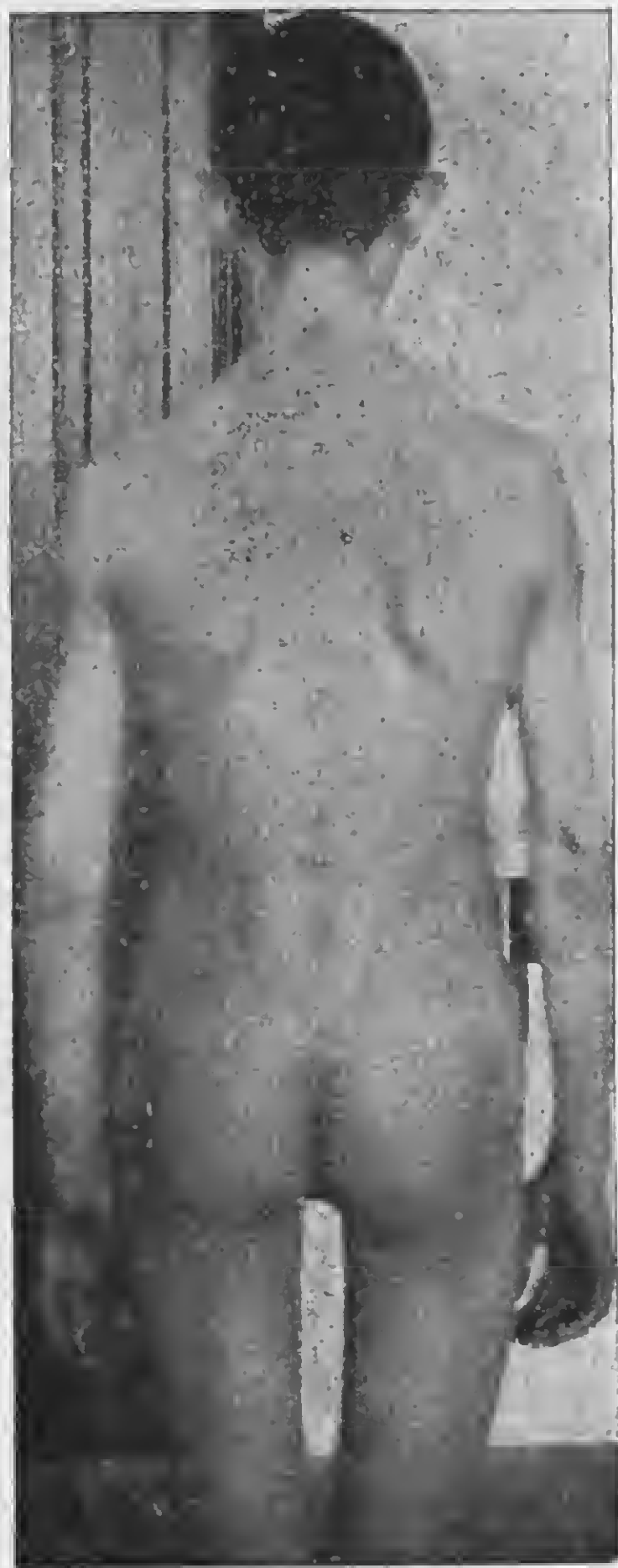



FIG. 2ª

FIG. 3ª

non è una vera pseudo-ipertrofia, ma uno sviluppo maggiore nel senso di una sporgenza aumentata di fronte all'altra natica, forse sviluppata nel senso della ampiezza. Se non che, questa unione di casuali combinazioni per ingannare l'osservatore sarebbe molto strana e poi non spiegherebbe due fenomeni importanti: la debolezza funzionale e la diminuita eccitabilità elettrica che va per qualche muscolo sino alla ineccitabilità a correnti molto forti.

Da tutto questo emerge, che anche per via indiretta, per esclusione, il quadro clinico imponeva la diagnosi di distrofia muscolare, una distrofia incipiente, non perfettamente tipica, limitata, ma così caratteristica da entrare nel quadro della distrofia infanto-giovanile.

Cercai dimostrare l'attendibilità di questa diagnosi, prima di accennare al decorso, ed ora vengo a questo.

Rividi la ragazzina nel febbraio di quest'anno e la trovai una ragazza di 14 anni, già mestruata e bene sviluppata.

La madre racconta, che, crescendo, la bambina si rinforzò molto, sparì la stanchezza generale, si fece normale la forza delle braccia, talchè ora, si può dire, sia come le ragazze della sua età.

All'esame, come si vede dalla fotografia (v. fig. 4[a]), si nota un accenno a scoliosi dorsale destra e lombare sinistra, spalle quasi allo stesso livello, scapole in posizione pressochè normale, solo la sinistra è un po' deviata all'esterno con elevazione dell'orlo interno, più a sinistra.

Nel sollevare le braccia si nota ancora un leggero movimento d'altalena. Muscolatura normale, se si toglie qualche accenno di ipertrofia della porzione inferiore degli infraspinati e minore sviluppo della muscolatura del braccio destro in confronto del sinistro (a destra centimetri 14 ½, a sinistra 15 ½). Forza buona, può tener sollevate le braccia per parecchio tempo, senza stancarsi.

Debolissimi i fenomeni muscolari alle estremità superiori, mancano i periostali. Sensibilità normale.

Natica destra ancora sempre ipertrofica, ciò che si vede nella fotografia, specie in quella presa di sghembo.

Estremità inferiori normali. Coscia a destra 41 ½, a sinistra 39 ½, polpacci a destra e sinistra 31 ½.

Fenomeni del ginocchio ed achillei normali.

Funzione muscolare ottima, si leva di terra con tutta facilità.

L'esame elettrico diede pur sempre una diminuzione della eccitabilità faradica e galvanica in tutta la muscolatura, più rilevante nei muscoli del cingolo scapolare (8 Ma), con formula normale, a 10 Ma, accenno di contrazione catodica all' infraspinato e con correnti faradiche dolorose, minima contrazione.

Alla regione gluteale destra non si hanno contrazioni nè faradiche, nè galvaniche; a sinistra solo ad 8 Ma e a forti correnti faradiche.

Ad onta dunque di alcuni resti che ricordano l'affezione osservata nella fanciullezza, si può, a mio avviso, parlare di guarigione, perchè la muscolatura si è sviluppata normalmente e la funzionalità nulla lascia a desiderare. Non si può però escludere la possibilità, data la qualità dell'affezione, che subdolamente, in seguito a surmenage, non possa eventualmente avverarsi una recidiva. Però dove l'affezione fa semplicemente sosta, non si osserva mai la muscolatura normale, nè una funzionalità perfetta; v' è un arresto del male, forse un temporaneo miglioramento, ma una guarigione anche apparente mai.

Si dovrebbe dunque conchiudere, che innanzi a noi abbiamo un caso di distrofia muscolare guarito, un caso con precipua localizzazione al cingolo scapolare, come in quello di Oppenheim, però con sintomi non molto sviluppati, come in casi incipienti, una affezione che accennò la sua comparsa e poi

si arrestò e fu vinta dallo sviluppo normale dell'organismo e scomparve fino a minimi resti distrofici.

Era naturale che di fronte a questo fatto nuovo mi rivolgessi al grande conoscitore di questa malattia, ad Erb, pregandolo di comunicarmi, se nella sua straordinaria esperienza, conoscesse forme fruste di distrofia e guarigioni. Trascrivo, tradotta, la importante risposta, per la quale gli sono gratissimo.

« Non ho mai veduto nulla che si possa far passare per forma frusta di distrofia muscolare. Ci sono casi singoli di così detti « difetti muscolari »

FIG. 4ª

(pettorale, serrato, cucullare, ecc.) e si potrebbe propendere a ritenerli quali distrofie arrestatesi, ma questa spiegazione sarebbe più o meno ipotetica. Ho veduto alcuni casi nei quali l'affezione si arrestò e con l'età più avanzata non fece ulteriori modificazioni, ma osservai un solo caso di una ragazza inglese, affetta senza dubbio di distrofia, che un po' alla volta guarì ».

I casi, ai quali Erb accenna, arrestatisi nel loro decorso e che nello sviluppo ulteriore dell'individuo non fecero ulteriori progressi sono quelli nei quali, mi pare, trova posto la osservazione di Oppenheim. Importantissima è la osservazione di guarigione, accennata dalla autorità più competente a giudicarla.

Dunque non tutte le distrofie muscolari sono progressive, la guarigione è possibile e di fatti qualche accenno in questo senso ho potuto trovare nella

letteratura francese, sebbene per la breve osservazione vi sia incertezza, se non si tratti di arresto, anzichè di guarigione.

V' è un caso di Delille e Weil (1), osservato anche da Raymond. Si tratta di un ragazzo di sette anni, nel quale la malattia si manifestò nel maggio 1905 e guarì nel febbraio 1906 dopo una cura di bagni idroelettrici a correnti trifasiche. C' è poi un caso di miopatia atrofica con lipomatosi, osservato da Levi e de Rotschild (2) molto migliorato con l'estratto di ipofisi.

La mia ammalata sarebbe guarita senza cure, sicchè le rare guarigioni avverrebbero: o perchè l'affezione si arrestò all'inizio, mancandole il carattere della progressività, o perchè sopraggiunsero fattori speciali, che ne arrestarono il processo e svilupparono normalmente il muscolo, forse la corrente trifasica, forse l'estratto di glandola ipofisaria, forse, se vogliamo, seguendo le idee moderne, l'entrare nel circolo di abbondanti prodotti di glandole a secrezione interna, sviluppatesi in modo rilevante con lo sviluppo dell'organismo.

Difficili spiegazioni, perchè non conosciamo le cause che producono la malattia, ignorando noi ancora la patologia del sistema muscolare della infanzia, e a questo proposito benvenuti, mi sembrano, ed importanti le osservazioni recenti di Hagebach, Burkhardt e di Bing (3) sui muscoli dei rachitici.

Il mio caso, per quanto riguarda la guarigione, non sarebbe dunque l'unico, ma è il primo descritto come forma frusta, poichè quella accennata da Erb a da Oppenheim, cioè limitata per decenni, forse per sempre, a certi gruppi muscolari e chiamata da Oppenheim abortiva, è diversa. Anche questa da me descritta si potrebbe chiamare abortiva, poichè lo è, ma la volli denominare frusta o rudimentale, appunto per distinguerla da quella.

Difatti, la sindrome osservata in questa bambina non è precisamente limitata alle estremità superiori, perchè una natica era ipertrofica (sebbene potrebbe anche esserci una vera limitazione), ma quello che caratterizza il quadro *è la lieve entità dei fenomeni*, e, da quanto si può giudicare da un caso, *la guaribilità e non già l'arresto.*

Ciò ha importanza somma per la prognosi, e credo si debba ora studiare la distrofia muscolare da questo lato; cercare cioè quale inizio, quale sindrome permetta una prognosi prudentemente benigna, quale no.

Il mio primo caso, per esempio, ha dimostrato la possibilità di una funzione abbastanza conservata ed in un certo ambito anzi esagerata per molti anni; quali dati d'insegnamento si potrebbero da esso rilevare?

Forse questi, che non era un caso tipico, che la distrofia muscolare non

---

(1) Revue neurologique 1907, pag. 613.
(2) Revue neurologique 1906, pag. 190.
(3) Vereinsbericte der Deutschen med. Wochenschr, 1907, S. 615.

istava a sè, nè era famigliare, faceva parte di una distrofia generale in nesso con un mancante sviluppo. Ecco dunque alcuni punti di appoggio da approfondire per una prognosi, osservare cioè il decorso in altri casi simili, per poter eventualmente venire alla conclusione che, quando la distrofia muscolare non tipica fa parte di una distrofia generale, la prognosi può essere meno infausta, per quanto riguarda progressione del processo e funzionalità.

Così osservandosi qualche altro caso, come quello osservato da Erb e da Oppenheim, sarà utile cercare dati sui quali in casi simili si possa prevedere un decorso benigno.

Ora, studiando la mia seconda osservazione non troverei che un punto speciale, cioè quello della forma veramente rudimentale dei fenomeni, con tendenza al miglioramento funzionale e di nutrizione del muscolo. Naturalmente non è escluso che nella mia ammalata il processo non possa riprendere un decorso lento o rapido, tutto è possibile, ma sta il fatto che oggi essa è guarita.

Ognuno comprenderà quanto sia indispensabile per questo studio il contributo del medico di famiglia, dei pediatri, degli ortopedi, anzi, senza il loro aiuto il neurologo non può far niente, poichè sono essi che primi e forse soli li osservano. Anche qui ci vuole la cooperazione per la ricerca comune, senza la quale nessun problema biologico può venir risolto.

Se mi è però lecito un avvertimento, vorrei raccomandare prudenza nel giudizio, perchè altrimenti si potrebbe correre il rischio di popolare la casistica di una quantità di forme fruste di distrofia muscolare, che non lo sono.

Discutendo la diagnosi ho trattato le norme differenziali. Lasciando le ipertrofie generali e parziali e le paralisi infantili di facile differenziazione, notai su quali affezioni si debba por mente. Qui le completo: sono, oltre alla mancanza di qualche muscolo, come accennò Erb, la paralisi del dentato per causa periferica, le turbe muscolari in nesso alla scoliosi, la spalla alta, le varie forme di scapole alate, gli effetti di denutrizione e di debolezza muscolare per crescenza.

Nella scoliosi semplice si ha generalmente innalzamento della spalla e null'altro, forse una certa prominenza dell'angolo inferiore della scapola; se vi si unisce la scapola alata, che può esserci anche senza scoliosi (v. fig. 2ª), v'è sollevamento della scapola, ma nei movimenti questa resta fissata e non v'è il movimento speciale di altalena. Si possono osservare atrofie di leggero grado, specie nell'infraspinato, ma la funzione muscolare è sempre buona e non si notano mai ipertrofie, di più la eccitabilità elettrica è normale o lievemente diminuita.

Per diagnosticare quindi una forma frusta (se è possibile stabilire norme da un solo caso), direi, *che ci vuole un complesso di fenomeni leggermente sviluppati, ma propri della distrofia* cioè: *distrofie, diminuzione della funzionalità,*

*della eccitabilità elettrica, e per ora richiederei almeno un muscolo sicuramente ipertrofico e, se è possibile, quello che a me non fu concesso, l'esame di un pezzetto di muscolo.*

Ma ad onta di tutti i fenomeni, osservati nella bambina, ad onta di tutti gli argomenti portati in favore della diagnosi fatta, non esprimo che una diagnosi di probabilità e ciò perchè Erb non vide nessun caso che si possa chiamare forma frusta. Questo fatto impone a me il massimo riserbo ed è perciò che chiudo questo studio non con la asserzione, ma con la domanda: Esistono forme fruste o rudimentali di atrofia muscolare?

---

II.

Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma

diretta dal prof. Mingazzini

# Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dei tumori del corpo calloso

per il dott. GIUSEPPE PANEGROSSI, aiuto di clinica e medico primario degli Ospedali.

La rarità dei tumori del corpo calloso, le molte incertezze in cui si smarriscono ancora patologi e clinici circa la sintomatologia e la fisio-patologia di questi neoplasmi, malgrado i numerosi lavori pubblicati negli ultimi tempi sull'argomento, mi hanno determinato a rendere di pubblica ragione un caso del genere, seguìto da autopsia, che mi è occorso di osservare recentemente nella pratica ospitaliera.

Riferisco in succinto la storia clinica:

*Storia clinica.* — G..... M....., di anni 53, da Toscanella (Roma), falegname, entra nell'Ospedale di Santo Spirito il giorno 10 marzo 1907.

Dai parenti dell'infermo si apprende che egli fu immune da ogni labe neuropatica, che ha fatto uso piuttosto largo di vino (1-2 litri al giorno), e che mai ha contratto malattie veneree o sifilitiche.

Ha fumato discretamente, non pare abbia abusato di piaceri sessuali. Di umore costantemente allegro, gli è sempre piaciuto darsi bel tempo in compagnia degli amici.

Circa la presente infermità, sempre i parenti dell'infermo raccontano, che egli è stato perfettamente bene fino all'ultimo giorno dello scorso carnevale (12 febbraio 1907), tanto che potè ballare tutta la notte. La mattina seguente (13 febbraio) cominciò a mostrarsi confuso, non ricordava più se aveva uno o due figli, diceva che non aveva mai preso moglie, e durante il pranzo fu visto prendere delle misure sul piatto come se avesse dovuto squadrare una doga (è da notare che egli faceva il falegname). Poi cadde in uno stato stuporoso, dal quale non si è più riavuto. Contemporaneamente si andò dimagrando e anemizzando. Da qualche giorno perde feci e urine.

L'esame obbiettivo, eseguito un mese dopo (12 marzo 1907), ha dato il seguente risultato:

Il paziente ha l'aspetto triste, abbattuto, la fisionomia stereotipa, lo sguardo spento. Mostra continua tendenza ad addormentarsi. Quando viene fortemente stimolato, volge gli occhi intorno e fissa lo sguardo attonito, come persona in preda allo stupore. Non esegue alcun comando, non risponde ad alcuna domanda, sembra del tutto estraneo a ciò che lo circonda. Offrendogli del cibo non lo rifiuta e deglutisce bene. Perde feci e urine.

Non sembra esistano disturbi a carico dell'oculomozione, dei facciali, della lingua e della motilità degli arti; l'infermo però non riesce a tenere la stazione eretta se non è sorretto da due persone, ed a stento riesce così a camminare a piccoli passi, sollevando poco i piedi. Imprimendo agli arti superiori una data posizione, essi non ricadono subito. I riflessi rotulei sono piuttosto vivaci; dei tendinei superiori è presente solo il bicipitale.

I riflessi plantari sono deboli e si estrinsecano con flessione plantare delle dita e lieve retrazione della gamba. Le pupille appaiono di media grandezza, eguali; le

Figura 1.

Taglio frontale attraverso il *genu corporis callosi*. Si vede la trave rigonfia e convertita in una sostanza neoplastica espandentesi nella sostanza midollare limitrofa dei lati frontali, specie a sinistra. I gangli della base (nucleo caudato, nucleo lenticolare e la capsula interna) sono completamente immuni.

iridi reagiscono torpidamente alla luce e all'accomodazione. L'infermo reagisce alla puntura dello spillo ovunque si punga, ma debolmente. L'udito e la vista non presentano alterazioni grossolane. Non fu praticato l'esame oftalmoscopico e neppure la puntura lombare, perchè il modo acuto con cui era insorta la psicosi non richiamò, nel breve tempo che l'infermo fu degente all'ospedale, l'attenzione dei medici sopra un'eventuale lesione organica.

Colpisce infine nel paziente lo stato generale di nutrizione assai scadente, e il colorito pallido della cute e delle mucose visibili.

*Status* (17 marzo 1907). — L'infermo, che nei primi due giorni di degenza all'ospedale accennava a riaversi dalla grave apatia in cui era caduto, avendo due volte risposto al medico che lo interrogava di sentirsi meglio, è ripiombato in un assoluto mutismo. Le sue condizioni generali si sono intanto aggravate: ha leggera febbre (37°.1-37°.3), e spesso rifiuta il cibo stringendo i denti.

19 marzo 1907. — Il paziente muore, dopo aver presentato per circa 24 ore un forte acceleramento del polso e del respiro (P. = 150, R. = 56) con una temperatura massima di 38°.8.

*Reperto necroscopico* (autopsia eseguita 24 ore *post mortem*). — L'apertura della scatola cranica non offre difficoltà. Nulla a carico della dura.

Estratti gli emisferi cerebrali, nel lobo frontale di sinistra appariscono appiattiti i giri e quasi scomparsi i solchi. Praticando un taglio orizzontale e dei tagli verticali attraverso gli emisferi e il tronco del cervello, si osserva che tutta la parte anteriore della trave è ingrossata, tumefatta e convertita in una massa neoplastica (fig. 1) che si estende innanzi nei lobi frontali, occupando a sinistra la sostanza midollare corrispondente al giro fronto-parietale-mediale, fatta eccezione della punta di detto giro, mentre a destra si arresta al centro midollare limitrofo al *genu corporis callosi.* Si nota inoltre, che mentre la massa neoplastica che sostituisce la trave nei due terzi anteriori, è costituita da un tessuto di colorito giallo-grigiastro, compatto, quella che occupa i lobi frontali si presenta di colorito giallastro, di aspetto quasi grassoso, con numerosi isolotti di colorito rosso, dovuti evidentemente ad emorragie, di data relativamente recente, sparse entro il tessuto. Il terzo posteriore della trave e lo *splenium* sono liberi apparentemente da qualunque neoformazione (fig. 2). L'ependima che tappezza il *colliculus caudatus* è notevolmente ispessito. Nulla nel resto dell'encefalo.

Non si sono potuti esaminare gli altri organi, per il divieto opposto dai parenti.

Figura 2.

Taglio frontale attraverso il *tuberculum anterius thalami.* Si vede alquanto rovesciato in avanti il taglio della parte media del corpo calloso, libera dal neoplasma.

*Esame istologico del tumore.* — Nelle sezioni del tumore colorite, alcune con ematossilina ed eosina, altre coll'ematossilina metodo Pal, lo stroma ne risulta costituito da un intreccio di fibre connettivali, in vicinanza e frammezzo alle quali si vedono, in alcuni punti, numerose cellule gliali, mentre in altri queste sono scarse e mescolate con elementi cellulari rotondi, grossi, contenenti uno o più nuclei. Lo stroma del neoplasma contiene vasi numerosissimi, grossi, dilatati e pieni di emazie: in alcuni punti si vedono le pareti dei vasi lacerate e intorno al vaso residui di ematina, ovvero ammassi di globuli rossi. Colorando i tagli con l'ematossilina, metodo Pal, si vedono completamente scomparse tutte le fibre nervose del corpo calloso, e qua e là delle zolle di mielina nel posto dove erano le fibre. Diagnosi istologica: *gliosarcoma emorragico* della trave.

Ricapitolando: si tratta di un uomo di 53 anni, senza alcuna labe ereditaria, immune da *lues*, discreto bevitore di vino, il quale ad un dato momento, sembra in seguito ad un *surmenage*, e forse anche ad un eccesso di bevande alcooliche, ha cominciato a mostrarsi confuso, disorientato, ed è tosto caduto in uno stato stupo-

roso, nel quale ha perdurato per circa un mese, finchè non è sopraggiunta la morte. L'esame obbiettivo non ha rivelato alcun disturbo somatico, se ne togli un'accentuata amiostenia generale, dimostrabile specialmente nella stazione eretta e nel cammino. L'autopsia ha fatto constatare la presenza di un tumore del corpo calloso, di natura gliosarcomatosa, il quale aveva distrutto i due terzi anteriori di quest'organo, ed invadeva per un certo tratto, maggiore a sinistra, la sostanza grigia e bianca della parte mediale dei lobi frontali.

Il caso presente è degno di considerazione per le non poche particolarità che esso ci offre, sia riguardo alla sintomatologia, sia per l'inizio ed il decorso del morbo.

Gli elementi, infatti, che da una casuistica, non eccessivamente ricca, ma abbastanza copiosa (circa 60 casi) si possono trarre per la diagnosi di un tumore della trave, sono i seguenti:

1º Comparsa precoce di gravi disturbi mentali, associati talora a disordini del linguaggio diversi dall'afasia.

2º Presenza di disturbi motori a topografia varia, ordinariamente però bilaterale e asimmetrica.

3º Assenza o semplice abbozzo dei sintomi generali dei tumori intracranici (cefalea, vomito, neurite ottica, ecc.).

4º Assenza di ogni disturbo dal lato dei nervi cerebrali.

5º Inizio subdolo della malattia e carattere progressivo dei sintomi.

Un quadro, come si vede, in cui figurano molti elementi negativi, ma che appunto, per l'assenza o la mitezza di alcuni sintomi propri dei tumori cerebrali e per la presenza di altri, può, fino a un certo punto, considerarsi come patognomonico di questa loro speciale localizzazione. Esso infatti costituisce (Bruns) un insieme abbastanza caratteristico, che più di una volta ha permesso di formulare con esattezza la diagnosi durante la vita del paziente. Risulta pure dalla casuistica suaccennata che i tumori del corpo calloso possono in qualche caso restare perfettamente latenti (casi di Berkley, di Leichtenstern, di Würth), ovvero manifestarsi con sintomi di tale natura, da non permettere una diagnosi precisa di localizzazione.

Sulla frequenza, sulla precocità e l'importanza dei disturbi mentali nel quadro clinico dei tumori del corpo calloso, tutti gli autori sono d'accordo, da Bristowe, che per primo, nel 1884, tracciò la sintomatologia di questi neoplasmi, agli scrittori più recenti che si sono occupati di questo argomento (Schüster, Schupfer, Mingazzini, Raymond). Giannelli nella sua memoria sui disturbi psichici consecutivi ai tumori del cervello, asserisce che essi si osservano nel 100 % dei casi, e tale affermazione è stata confermata in seguito da Schüster, Knapp e Maggiotto. Nella letteratura non troviamo citati che rarissimi esempi di neoplasmi della trave, in cui mancò qualsiasi alterazione della mente (casi di Glässer, di Pantopiddan, di Touche).

Tali disturbi mentali non costituiscono una particolarità di siffatti neoplasmi, riscontrandosi eziandio negli altri tumori cerebrali, e specialmente in quelli dei lobi frontali; si distinguerebbero però per la loro costanza (giacchè, come si è detto, solo in via eccezionale furon visti mancare) per la notevole intensità che generalmente raggiungono, e per la loro precoce comparsa. Essi inoltre offrirebbero in questi tumori degli speciali caratteri. E' così che Bristowe ha indicato come proprio

dei neoplasmi del corpo calloso uno stato di stupore, associato per lo più a forte sonnolenza, a difficoltà della nutrizione e perdita della parola. Secondo Ramson, si avrebbe un cambiamento mentale lento e graduato, che nei casi acuti prende la forma di un crescente stupore, mentre in quelli che decorrono più lentamente si esplica con allucinazioni, irritabilità ed accessi di stati maniaci. Stati deliranti, con forte eccitamento ed allucinazioni sono stati segnalati nei tumori della trave, anche da Sèglas e Londe. Raymond parla di una sindrome mentale speciale che si riscontrerebbe in questi neoplasmi e che sarebbe caratterizzata, innanzi tutto, da una mancanza di associazione tra le idee, da una bizzarrìa degli atti e del contegno, da disturbi della memoria, specie per i fatti recenti, infine da una profonda modificazione del carattere, da una variabilità dell'umore e da un'estrema irritabilità. Seguendo le sue vedute, per vero un po' azzardate, perchè fondate sopra un'unica osservazione, solo questa sindrome dovrebbe considerarsi come « callosa » nello stretto senso della parola; mentre l'obnubilazione intellettuale, i fenomeni demenziali, che comunemente si descrivono in questi neoplasmi, non sarebbero che dei fenomeni tardivi, comuni a tutti i tumori cerebrali, e che nulla avrebbero a vedere con questa loro speciale localizzazione. E' stato anche osservato nei tumori della trave il quadro della demenza paralitica (Blakwood).

Per quanto concerne il mio caso, i disturbi mentali non solo fecero parte della sindrome presentata dal paziente, ma, dal primo all'ultimo giorno del male, talmente predominarono nel quadro morboso, da costituire per sè soli tutta la malattia. Essi hanno rivestito i caratteri di una forma psicopatica ben determinata, cioè di una psicosi confusionale acuta nella sua varietà attonita o stuporosa, e se ben li analizziamo nei loro elementi, vi troviamo appunto l'enorme rallentamento del processo ideativo, il mutismo, l'apatia, la sonnolenza, sintomi tutti che in questi neoplasmi sono stati specialmente segnalati (Bristowe, Ramson).

Non si riscontrarono nel mio infermo, d'accordo con quanto dal Ramson è stato notato nei casi acuti, allucinazioni, irritabilità o stato maniacale; quanto allo stato stuporoso esso non si svolse lentamente a grado a grado, ma rapidissimamente, appena nel termine di poche ore. Per quante ricerche io abbia fatto presso i parenti dell'infermo, che pure si sono mostrati assai accorti, non mi risulta che egli abbia presentato prima dello scoppio della malattia quelle modificazioni del carattere o del contegno e quella variabilità dell'umore, che secondo Raymond sarebbero caratteristiche di questi pazienti.

Eguale e forse maggiore importanza che non ai disturbi psichici, si attribuisce per la diagnosi di un neoplasma della trave, ai disturbi motorî. Essi possono presentare qui una topografia quanto mai varia. Il più spesso è una doppia emiplegia, più grave da un lato e meno dall'altro, che ci è dato osservare; altre volte trattasi di un'emiplegia isolata (caso del Mingazzini), oppure di una diparesi, che prima colpisce gli arti superiori, poi gli inferiori. In altri casi gli arti inferiori sono colpiti più dei superiori o anche da soli, mentre questi ultimi sono rispettati; talvolta infine la paralisi interessa solo i muscoli della faccia, del collo, del tronco, lasciando liberi gli arti. Il carattere però quasi costante che essi offrono, e cui viene dagli autori attribuita grande importanza per la diagnosi, è quello della bilateralità, la

quale si manifesta il più sovente in modo asimmetrico. Raymond richiama l'attenzione sopra un fatto, già notato da Ramson, che cioè in questi casi i disturbi emiplegici e tetraplegici si accompagnano spesso a contrattura senza esagerazione marcata dei riflessi tendinei. Lo Steinert dà un significato diagnostico rilevante al tipo dell'emiplegia, nel senso che la paralisi nell'arto inferiore sarebbe più accentuata che nel superiore, e ciò in antitesi col tipo abituale delle emiplegie: un fatto simile è stato riscontrato da Giannelli in un caso di rammollimento del *genu corporis callosi*. Secondo Bristowe invece, l'emiplegia per la maggior parte somiglierebbe nella sua distribuzione ai sintomi paralitici che si hanno nelle emorragie o nel rammollimento di un emisfero. E' da notare inoltre che alla paralisi si trovano talora congiunti fenomeni di stimolazione motrice, come tremori, movimenti coreici, convulsioni epilettiformi; e che talvolta possono questi disturbi in modo tale predominare, da mentire il quadro della corea, dell'epilessia essenziale (caso di Devic e Paviot). Zingerle parla di una speciale forma di atassia che avrebbe riscontrato nei tumori delle trave, e che egli propone perciò di chiamare col nome di *atassia callosa*, per distinguerla dall'atassia cerebellare. Sono stati osservati anche disturbi della sensibilità, sempre a distribuzione bilaterale, asimmetrica.

Ora, di questi importanti criteri diagnostici io non potei fare alcun conto nel mio infermo, perchè, come già dissi, se si eccettui l'amiostenia rilevabile nella stazione eretta e nel cammino, e che ben poteva d'altra parte trovare la sua ragione di essere nel grave stato di cachessia cui era in preda il paziente, questi non presentò nè vere paralisi nè scosse cloniche od attacchi convulsivi, nè alcun disturbo della sensibilità. Utile sarebbe stato in questo caso lo studio di eventuali disturbi aprassico-motorî, sui quali in questi ultimi tempi è stata da alcuni richiamata l'attenzione a proposito delle lesioni del corpo calloso (Hartmann, Bonvicini, Liepmann ed altri), ma la confusione mentale che accompagnò la malattia del paziente dal principio alla fine, mi rese impossibile questa ricerca.

Anche meno dimostrativo risulta il mio caso per quanto concerne una esatta localizzazione del tumore nello stesso corpo calloso. Voglio alludere qui al conato, per vero un po' ardito, fatto da alcuni neuropatologi, i quali, dalla differente distribuzione e dai caratteri diversi offerti dai sintomi ora accennati, come pure dalla eventuale presenza di alcuni fenomeni secondarî, dovuti evidentemente alla propagazione del tumore alle parti vicine o alla compressione esercitata dal medesimo su queste parti (disturbi disartrici, emianopsia, andatura cerebellare), hanno cercato di trarre criteri per diagnosticare se un tumore del corpo calloso sia situato nel ginocchio, nella parte media o nello splenio.

E' nota infatti l'osservazione dello Schüster, secondo cui i neoplasmi localizzati nella parte anteriore della trave sarebbero accompagnati da stati di indebolimento psichico progressivo, mentre in quelli che risiedono nella parte posteriore si svolgerebbero processi deliranti. Criterî anche più precisi sono tracciati dallo Schupfer sopra una scorta di 25 casi da lui raccolti. Secondo questo autore, nei tumori del *genu corporis callosi* si vedrebbero i disturbi psichici precedere di molto i disturbi motorî, e questi interessare sopratutto la faccia (partecipazione isolata e precoce di uno o di ambedue i facciali inferiori per compressione delle fibre provenienti dal-

l'opercolo frontale), il collo (contrattura dei muscoli del collo e della nuca per compressione delle fibre provenienti dai centri motorî del lobo prefrontale), il tronco, oppure gli arti superiori più degli inferiori, mentre frequentemente si associano disturbi disartrici; in quelli dello *splenium* la paralisi comincerebbe dagli arti inferiori e si avrebbero inoltre fenomeni cerebellari ed emianopsia; nei tumori della parte media o del *corpus*, infine, si verificherebbe debolezza, paresi degli arti superiori e inferiori quasi simultaneamente, e la paralisi completa non verrebbe che più tardi.

Di questi criteri, condivisi anche dal Duret, ben pochi se ne riscontrarono nel caso mio, in cui appunto trattavasi di un tumore della parte anteriore della trave. Se infatti il paziente presentò, in armonia con queste vedute, disturbi psichici molto intensi e precoci, e a carattere depressivo, come vorrebbe lo Schuster, mancò in lui qualsiasi partecipazione del facciale, mancarono i disturbi disartrici, la deviazione laterale del capo, la contrattura dei muscoli della nuca, che, essendo interessato il *genu*, si sarebbero dovuti in esso riscontrare. Sindromi egualmente incomplete sono state osservate, del resto, in casi simili, da altri osservatori (Giannelli, Mingazzini), ai quali anche l'ipotesi dello Schuster è sembrata azzardata e poco in armonia con i nostri concetti psichiatrici e con l'osservazione anatomo-clinica (Dejerine). Sicchè è lecito concludere che i criterî suddetti non possono al certo, almeno finora, essere utilizzati nella pratica senza grande circospezione, specie poi quando la diagnosi più grossolana di questi tumori offre già di per sè stessa tante difficoltà.

Accanto ai disturbi psichici e alle turbe motorie sopra descritte, troviamo di speciale nel quadro fenomenologico dei neoplasmi della trave l'assenza completa o quasi dei così detti fenomeni generali dei tumori cerebrali e la mancanza di ogni disturbo da parte dei nervi cranici.

Quanto alla prima, la grande maggioranza degli osservatori è d'accordo nel ritenere che questi sintomi il più spesso facciano difetto nei tumori del corpo calloso, o tutto al più si presentino in scarso numero ed in forma attenuata, e ad ogni modo compaiano tardivamente e assai lentamente progrediscano. La meno rara a riscontrarsi sembra essere la cefalea, notata in più della metà dei casi, con una localizzazione frontale od occipitale, a seconda che il tumore occupava la parte anteriore o posteriore dell'organo; più raramente è stato osservato il vomito, in un terzo dei casi appena è stata segnalata la nevrite ottica. E' da notare però che in alcuni casi, sia pure eccezionali, si sono visti questi sintomi non solo non rimanere assenti, ma presentarsi talmente sviluppati, che la diagnosi di un tumore dell'encefalo in genere risultava ovvia (Mingazzini).

Più costante sembra essere la mancanza di ogni disturbo da parte dei nervi cranici (Bruns) riscontrata nella quasi totalità dei casi e confermata da tutti gli osservatori, giacchè seppure qualche alterazione da questo lato fu rilevata, fu solo in un periodo molto avanzato della malattia, e tale da doversi ritenere da essa assolutamente indipendente. Nel mio caso, ambedue questi criterî trovano un perfetto riscontro, poichè non solo fece difetto qualsiasi compartecipazione dei nervi cerebrali, ma mancò il più piccolo sintoma che potesse far sospettare la presenza di un tumore

intracranico, mai avendo accennato l'infermo (sia durante il tempo che rimase in famiglia, sia durante la sua degenza all'ospedale) a dolore di testa, a vertigini, mai avendo presentato vomito, convulsioni epilettiformi, ecc. Mancano solo ragguagli riguardo alla nevrite ottica, perchè l'esame oftalmoscopico — come già dissi — in presenza di una fenomenologia così strettamente psicopatica, fu trascurato.

Un fatto invece per cui si è reso speciale il mio caso, e che ha contribuito non poco a deviare il mio giudizio nell'esaminare il paziente, è l'inizio brusco, improvviso della malattia sotto forma di psicosi acuta e il suo decorso così tumultuario da provocare la morte in un tempo relativamente assai breve. Comportamento questo che non trova riscontro in quanto nei vari trattati e nelle monografie speciali si legge riguardo ai tumori del corpo calloso, ai quali invece, al pari degli altri tumori intracranici, si attribuisce un inizio subdolo, un decorso lentamente progressivo, e questo carattere appunto, data la scarsa sintomatologia di questi neoplasmi, non è privo di valore per la diagnosi. E' tuttavia noto nella letteratura un altro esempio che fa eccezione a questa regola: tale è l'osservazione di Raymond, in cui la malattia cominciò con un *ictus* che sorprese l'infermo nel più completo benessere, ed ebbe in tutto la durata di tre mesi.

Riflettendo sopra i criterî ora esposti e sopra i sintomi che il caso speciale mi ha offerto, chiaro apparisce come tutto il dottrinale di questi neoplasmi riposi su basi così oscillanti, che nessun clinico, per ora almeno, ardirebbe pronunciare in proposito un giudizio diagnostico certo. Tolti infatti pochi casi speciali (Bristowe, Hitzig, Brissaud) in cui, per una combinazione fortunata, si potè stabilire *intra vitam* la localizzazione esatta del tumore, nella grande maggioranza dei casi la diagnosi fu solo di probabilità o costituì una sorpresa di autopsia. Nè potrebb'essere altrimenti, dato l'aspetto proteiforme che i tumori della trave possono presentare, gli immancabili sintomi a distanza che vengono a complicare il quadro morboso, il carattere poco netto e molto aleatorio dei sintomi ritenuti caratteristici di questi neoplasmi; per cui giustamente può dirsi che ogni nuovo caso che è stato descritto, anzichè delucidare, non ha fatto invece che rendere più oscuro il diagnostico.

Il caso presente si presta anche ad altre considerazioni di ordine fisio-patologico. Sono note le incertezze in cui si agitano ancora i neuropatologi circa l'interpretazione dei fenomeni ora esposti, delle turbe psichiche, cioè, e delle turbe motorie, in cui si compendia la sindrome dei neoplasmi della trave. E ciò in conseguenza delle nozioni ancora scarse, e in parte contradditorie, che possediamo sulla anatomia e specie sulla fisiologia del corpo calloso.

Per quanto concerne l'anatomia sembra ormai accertato che le fibre della trave costituiscano un sistema commissurale o di associazione interemisferica uniente fra loro tutte le circonvoluzioni del mantello cerebrale, ad eccezione del lobo olfattivo e dell'estremità anteriore del lobo temporale, regioni queste associate reciprocamente dalla commissura anteriore. Queste fibre non sono, come per molto tempo si è creduto (Reil, Arnold, Meynert) disposte in strati regolari, trasversali, nè associano funzionalmente territori omologhi e simmetrici dei due emisferi: esse invece, come dimostrano le ricerche anatomiche praticate col metodo di

Golgi, e i risultati ottenuti col metodo sperimentale delle degenerazioni, si incrociano in tutti i sensi; talchè, ad esempio, alcune di esse provenienti dalla scissura calcarina, cioè dal centro visivo, si mettono in rapporto coi centri uditivi, i quali hanno sede nel lobo temporale opposto, e così via. Tuttavia gli studî anatomici più recenti hanno permesso di stabilire: 1° che il *genu corporis callosi* contiene le radiazioni che provengono dalla parte anteriore e dalla faccia orbitaria del lobo frontale, e quelle della terza circumvoluzione frontale, che lo attraversano con decorso direttamente trasversale; 2° che il tronco del corpo calloso con la sua corona raggiata è in rapporto con la parte posteriore del lobo temporale; 3° che lo splenio riceve le fibre irradianti dalla faccia infero-interna del lobo occipitale e sopra tutto le fibre del *forceps occip.* che uniscono i cunei, le scissure calcarine e le pieghe curve di ciascun lato.

Meno avanzate sono le nostre conoscenze sulla funzione delle fibre callose. Ricorderò brevemente che fra i fisiologi molti hanno considerato la trave come destinata a condurre (almeno in parte) le vie di moto per gli arti; mentre altri assegnano ad essa una parte importante nelle manifestazioni della psiche, come quella che assicurerebbe l'armonia e l'unità delle funzioni mentali (Hitzig), e, associando le rappresentazioni insorgenti simultaneamente nei due lati, renderebbe possibile il lavoro concorde dei due emisferi (Gad). Paget la chiama addirittura l'organo per le più elevate funzioni della mente.

La prima ipotesi ha fatto oggi il suo tempo, e la grande maggioranza dei neuropatologi è di opinione che nel corpo calloso non decorrano fibre motrici, e che ad esso non spetti quindi nessuna funzione motoria. In favore di questo concetto essi adducono risultati non dubbî di sperimenti praticati su animali (Ferrier, Lo Monaco) e il risultato dell'osservazione anatomo-clinica, che mentre dimostra l'assenza di ogni disordine della motilità volontaria nei casi di agenesia pura di quest'organo (osservazione di Mingazzini), permette di riferire con sicurezza i disturbi motorî osservati in molti casi di tumore del corpo calloso (casi di Wöhler, Würth, Zingerle, Mingazzini) alla propagazione del neoplasma alle parti vicine (*capsula interna, nucleus lentiformis, centrum ovale*).

Più verosimile, sebbene non ancora dimostrata, è l'opinione, sostenuta caldamente dallo Schuster, che attribuisce alle fibre callose un alto significato psichico, sicchè la loro lesione non potrebbe andar disgiunta da disordini della mente. E infatti la clinica insegna che nei tumori della trave i disturbi psichici costituiscono un reperto precoce e pressochè costante, e che essi non mancarono neppure in quei casi, per vero non troppo numerosi, che, per essere il tumore nettamente limitato a quest'organo (sicchè tutt'al più comprimeva un po' le vicinanze), potevano considerarsi come realmente puri. Senonchè a questo riguardo è opportuno notare, che esistono casi nella letteratura, sia pure rari, nei quali un tumore della trave decorse senza accenno a disturbi mentali, e che in altri casi di agenesia parziale o totale di quest'organo (casi di Kauffmann, di Banchi, di Eichele, di Paget, di Mingazzini) l'intelligenza fu riscontrata perfettamente integra. Questi fatti di eccezionale importanza, uniti all'altro non meno bene accertato, che in seguito al taglio completo del corpo calloso nei cani, furon visti questi rimanere vispi, voraci, sentire

e veder bene quanto i loro compagni sani, scuotono le nostre convinzioni al riguardo, sicchè appare giustificato il dubbio se anche i disturbi psichici, che si riscontrano in questi neoplasmi, anzichè come sintomi direttamente callosi, non debbano piuttosto considerarsi come fenomeni a distanza (prodotti da edema cerebrale o da *diaschisis*) ovvero dovuti all'espansione del tumore nelle vicinanze. Un po' di luce su tale questione potrebbe arrecare lo studio delle lesioni circoscritte del corpo calloso (rammollimenti, emorragie), ma a parte la scarsezza delle osservazioni che finora possediamo in proposito, assai raramente esse ci si mostrano isolate o vanno disgiunte, perchè appunto di origine vasale, da disturbi circolatorî nel resto del cervello, che complicano ed oscurano il quadro morboso. Per quanto concerne i rammollimenti, si trovano solo citati nella letteratura i casi di Kaufmann, di Marie e Guillain e Giannelli. Il primo di questi (Kaufmann) non fu studiato *intra vitam* e non ha quindi per noi alcuna importanza. Nel caso di Marie e Guillain (uomo di 62 anni: rammollimento del *genu corporis callosi*, rammollimento della testa, del nucleo caudato sinistro, rammollimento del polo occipitale destro) si parla di uno stato di obnubilazione della coscienza, ma questo ben poteva riferirsi all'arterio-sclerosi diffusa e alle molteplici malacie da cui era colpito il cervello. L'osservazione del Giannelli riguarda una donna di 55 anni, in cui l'autopsia rivelò l'esistenza di un rammollimento antico nel braccio anteriore della capsula interna e di un altro recentissimo nel ginocchio del corpo calloso e nel setto lucido; nella storia clinica si parla di uno stato stuporoso, ma la sifilide da cui la paziente era affetta, la presenza di una doppia malacia, tolgono, dal nostro punto di vista, ogni importanza al caso.

Egualmente scarsi ed anche meno istruttivi sono gli esempi di emorragie della trave finora noti. Nel primo caso descritto da Erb (1884) l'emorragia aveva interamente distrutto il corpo calloso, ma esistevano contemporaneamente alterazioni croniche delle meningi ed una leptomeningite cerebro-spinale acuta emorragica, cui l'A. stesso non esita a riferire i pochi disturbi mentali riscontrati in vita (sonnolenza, difficoltà nel ricordare le cose, risposte tarde, e transitoriamente un'euforia gratuita), sicchè la conclusione cui egli giunge, è che quasi tutto il corpo calloso può venire distrutto senza che si manifestino notevoli alterazioni dell'intelligenza. Un'altra osservazione riferita dall' Hongberg è anche meno utilizzabile, perchè la morte seguì a breve distenza dall'*ictus*, durante i fenomeni generali dell'emorragia cerebrale (coma, convulsioni). In un caso infine di cisti emorragica dell'irradiazione sinistra del corpo calloso descritto recentemente da Ascenzi si accenna ad uno stato demenziale, ma anche qui il soggetto aveva 64 anni ed era arteriosclerotico. Come si vede adunque, da questi casi, che pur dovrebbero avere un'enorme importanza, poco o nulla si può trarre in favore o contro la nostra tesi, e seppure ad una conclusione si vuol giungere, è, che lesioni, non solo circoscritte, ma anche diffuse del corpo calloso possono sussistere, senza che l'intelligenza dell'individuo abbia per questo in alcun modo a soffrirne.

Il predominio dei sintomi psichici e l'assenza completa o quasi dei caratteristici disturbi motorî riscontrati nel mio infermo, trovano verosimilmente la loro spiegazione nella localizzazione del neoplasma, il quale occupava, come si è detto, tutta la metà

anteriore della trave e invadeva per un certo tratto la sostanza bianca dei lobi frontali, rispettando completamente la capsula interna e i nuclei della base. Senonchè a questo proposito è opportuno fare un'osservazione. Risulta infatti dalla descrizione del reperto anatomico, che mentre la massa neoplastica che costituiva la trave si mostrava di aspetto compatto, di colorito uniforme, grigio giallastro, la porzione della medesima che occupava la sostanza bianca dei lobi frontali era costituita da un tessuto molle, diffluente, cosparso di emorragie, le quali dal loro colorito dovevano ritenersi come relativamente recenti. Ora dinanzi a questo reperto, considerato in confronto al comportamento clinico della malattia, a me sembra sia il caso di domandarsi, se i fenomeni morbosi, e rispettivamente i disturbi psichici presentati dall'infermo, non debbano piuttosto ascriversi all'irruzione del tumore nei lobi frontali o meglio alla rapida, improvvisa compressione di questa regione per la comparsa delle emorragie, anzichè alla lesione callosa propriamente detta, la quale avrebbe potuto ben corrispondere al periodo di latenza del neoplasma. La risposta non è facile perchè trattavasi appunto di un tumore, e, come avviene in tutti i neoplasmi cerebrali, era qui difficile vagliare, quanto al tumore stesso dovesse direttamente riferirsi, e quanto dovesse ritenersi come fenomeno di vicinanza o di *diaschisis*. Tuttavia considerando: 1° che appunto nei tumori dei lobi frontali si riscontrano disturbi della mente con una frequenza, se non maggiore, almeno eguale a quella ammessa per i neoplasmi della trave; 2° che questi disturbi psichici in nulla differiscono da quelli osservati nella generalità dei tumori del corpo calloso, tutte le varietà cliniche dei medesimi, dallo stupore agli stati maniaci, potendosi, tanto negli uni, come negli altri, riscontrare; 3° che è appunto nei tumori del *genu*, quelli che sono in più stretto rapporto di vicinanza coi lobi frontali, e più facilmente in essi si propagano, che sono stati osservati i disturbi mentali più intensi e precoci, il fatto, a me pare, non privo d'importanza e degno di essere segnalato. L'inizio brusco ed il decorso tumultuario della malattia sono invece ben spiegati nel mio caso, dalle emorragie che si erano prodotte nel tumore: questo infatti risultò costituito, almeno per una buona parte, da un tessuto molle flaccido, di colorito giallastro, disseminato di punti rossi, irregolari, evidentemente dovuti a rotture vascolari o a dilatazione dei vasi sanguigni. La comparsa di queste emorragie deve aver determinato nel paziente l'insorgenza brusca dei fenomeni morbosi. Un reperto analogo fu riscontrato da Raymond nel suo caso, cui poc'anzi ho accennato, e che presenta, da questo punto di vista, molti punti di contatto col mio.

Circa l'intimo meccanismo poi, secondo cui queste emorragie invadendo i lobi frontali, hanno potuto, nel caso speciale, determinare ad un dato momento lo scoppio di così gravi disordini psichici, non è facile pronunziarsi; il suo studio rientra nella complicata e ancora discussa questione della patogenesi dei disturbi mentali nei tumori intracranici, disturbi, che alcuni vorrebbero dovuti all'azione delle tossine tumorali sulla sostanza cerebrale o al disturbo circolatorio che si ripercuote sull'intero cervello, mentre per altri non costituirebbero che un sintoma a focolaio, dovuto alla interruzione delle vie psichiche prodotta dal tumore. Senza avere la pretesa di volere da un solo esempio risolvere un problema così arduo, a me sembra che questa

seconda ipotesi meglio convenga al caso nostro; e che appunto la rapidità con cui questa interruzione è avvenuta nei lobi frontali, per il fatto delle emorragie, possa bene spiegare l'insorgenza delle turbe psichiche nel mio paziente, quantunque in altri tumori della stessa regione, ma a lento decorso, questi stessi fenomeni siano mancati.

## BIBLIOGRAFIA.


ASCENZI. *Una cisti emorragica del corpo calloso.* Rivista di patologia nervosa e mentale - Firenze, 1907, in corso di stampa.

BANCHI. *Di un cervello umano senza commessure e con funzioni apparentemente normali.* Arch. di fisiol. vol. I, fasc. V, 1904.

BERKLEY. American Journal of medical sciences, juin 1890.

BLAKWOOD. Journal of mental science, juillet 1900, et Arch. de neurol. 1901, II, p. 523.

BRISSAUD. *Diagnostic d'une localisation de tumeur cérébrale dans la région du genou du corps calleux.* Soc. de neurol., avril 1902.

BRISTOWE. The Brain, 1883 e July 1884-85.

BRUNS. Die Geschwülste des Nervensystems. — Berlin, Karger, 2e Aufl. 1907.

DEVIC et PAVIOT, Revue de méd., décembre 1897.

DURET. *Les tumeurs de l'encéphale.* — Paris, 1905, Alcan.

ERB. *Ein Fall von Hämorrhagie in das Corpus Callosum.* Virchow's Arch., 1884, XCVII, pag. 329.

GAD. Eulenburg's Encyclop.

GIANNELLI. *Gli effetti diretti e indiretti dei neoplasmi encefalici sulle funzioni mentali.* Policlinico, 1897.

ID. *Loftening of the genu corporis callosi.* The Journal of Mental Pathology, vol. VIII, n. 2, 1907.

GLÄSSER. Berl. Klin. Wochenschr., 1893.

HITZIG. Ziemmsen's Stand, Bd. XI.

HONGBERG. *Hämorrhagie ins Corpus Callosum.* Finska läkaresällokaps hande 1893, XXXV.

KAUFMANN. Neurol. Centrbl., 1888, S. 47.

ID. Arch. f. Psych., vol. XVIII e XIX. S. 237, 1888.

KNAPP. *The mental symptoms of cerebral tumors.* Brain, CXIII, 1906.

LEICHTENSTERN. Deutsche med. Wochens, 1887, n. 52.

LO MONACO. *Sulla fisiologia del corpo calloso.* Riv. di pat. nerv., vol. II, p. 145.

MAGGIOTTO. *Contributo allo studio dei tumori cerebrali.* Clinica Medica Italiana, n. 5, p. 339, 1906.

MARIE et GUILLAIN. *Ramollissement du genou du corps calleux.* Société de neurol de Paris. Séance 13 mars, 1902.

MINGAZZINI. *Klinischer Beitrag zur Kenntnis der Hirntumoren.* Monatschr. f. Psych. u. neur. Bd. XIX, H. 5.

ID. *Osservazioni anatomiche intorno al corpo calloso.* Ricerche del Lab. anatom. norm. di Roma, vol. VI, fasc. I, 1897.

PAGET. Med. Chir. Transactions, 1846.

PANTOPPIDAN. Virchow's Hirsch's Jahresber, 1887.

RAMSON. The Brain, 1895, p. 532.

RAYMOND. Clinique des mal. nerv. III, 1898, p. 286.

ID. LEJONNE et LHERMITTE. *Tumeurs du corps calleux.* L'Encéphale, 1906, n. 6.

SCHUPFER. *Sui tumori del corpo calloso.* Riv. sper. di freniatria, XXVI, 1, 2.

SCHÜSTER. Psych. Störungen bei Hirntumoren. — Stuttgart, Enke, 1902.
STEINERT. *Cerebrale Muskelatrophie.* - WEBIT. *Einen Beitrag zur Casuistik der Balkentumoren.* Deutsche Zeitsch. für Nervenheilk, 1903.
TOUCHE. *Tumeurs du corps calleux.* Rev. neurol. 1900, p. 55.
VOHLER. *Ueber Balkentumoren.* Inaug. Diss. — Leipzig, 1904.
WÜRTH. *Ein Beitrag zur Histol. und Symptomatologie der Balkentumoren.* Arch. f. Psych. und nervenheilk. XXVI, 2°, 1902.
ZINGERLE. *Zur Symptomatik der Gehirngeschw. des Balken.* Jahrbuch f. Psych., XIX.

---

III.

SCUOLA DI NEUROPATOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. G. MINGAZZINI

# Morbo di Raynaud e malattia di Basedow

per il dott. PIAZZA ANGELO, aiuto.

Credo opportuno di riportare la storia di una malata venuta nell' inverno del 1907 nell'ambulatorio pubblico della Clinica delle malattie nervose, nella quale insieme a una tipica sindrome di morbo Basedow coesistevano lesioni a carico delle estremità distali degli arti e del corpo (specie manì e faccia), da riportarsi con ogni probabilità al quadro della malattia di Raynaud.

Nella letteratura di casi quasi simili al mio, per ciò che riguarda la sintomatologia, non ve ne è, per quanto abbia ricercato, che uno solo pubblicato da Thompson. Viceversa relativamente più frequenti sono i reperti clinici di associazione del morbo di Basedow con la sclerodermia, della sclerodermia con l'emiatrofia della faccia, della sclerodermia col morbo di Raynaud. Riporterò alla fine le indicazioni bibliografiche relative a questi casi; per ora desidero subito rilevare come e i trattati più conosciuti di malattie nervose e i vari autori che si sono occupati di queste associazioni morbose non siano riusciti ad altro che a fare una raccolta di fatti, una specie di nosografismo, senza tuttavia potere nè interpretare il perchè dell'accoppiamento di queste varie forme patologiche fra loro, nè ben definire il limite netto dal punto di vista sintomatologico fra una malattia e l'altra.

Avrò più tardi occasione di porre ciò meglio in evidenza: ora riferisco senz'altro la storia clinica della mia inferma.

B...... A...., di anni 22, romana, stiratrice. Il padre morì a 52 anni per insulto apopletico che l'uccise in poche ore; non risulta che fosse alcoolista o lue-

tico. La madre ha 62 anni; è emicranica e in gioventù ha anche sofferto di tic doloroso della faccia. Per ciò che riguarda il restante dell'anamnesi famigliare, si sa che la nonna materna dell'inferma era affetta da malattia nervosa (?), in quanto che la malata ci dice che « bisognava imboccarla, non essendo capace, per la debolezza, di alzare nemmeno le braccia ».

La madre della nostra inferma ha avuto 12 figli e nessun aborto; di tanta prole vivono tre femmine e un maschio; gli altri 8 figli son morti in tenera età (in media da 1 a 2 anni) per malattie dell'apparato digerente, dovute ad alimentazione insufficiente e non sana. Dei 4 figli vivi, una è la paziente di cui ci occupiamo; un maschio di 37 anni, nevrastenico, è stato operato di ascesso anale; delle altre due sorelle, una di 42 anni è sana, l'altra di anni 39 soffre di topalgie isteriche.

La madre era al quarto mese di gravidanza di Ada quando ebbe il grave trauma psichico dato dalla morte quasi improvvisa del marito, sicchè tutto il rimanente periodo di gestazione fu dolorosissimo: il parto tuttavia si effettuò a termine e spontaneamente. A un anno la nostra paziente ebbe la scarlattina che le durò circa un mese; guarita, fu colta da manifestazioni rachitiche a carico degli arti inferiori, consistenti in accentuato varismo. Una cura prolungata di olio di fegato fosforato le diede la guarigione e da allora godette eccellente salute fino a 6 anni. A questa età la malata cominciò ad avvertire che le mani, ma più la destra, erano di un colorito violaceo e fredde al tatto; questi disturbi d'inverno si accentuavano al punto che la bambina non poteva, a scuola, più reggere la penna in mano ed ogni tanto era costretta a riscaldarsi al fuoco; si aggiungano a questi disturbi, contrazioni simili a crampi che irrigidivano le dita delle mani in flessione palmare e che cessavano subito che, come si è detto, la paziente si scaldava al fuoco. Siccome questa, inoltre, sempre a 6 anni, accusava un dolore al fianco sinistro accompagnato da pallore, cefalea, inappetenza e debolezza generale, un sanitario prescrisse pennellature locali di tintura di iodio e una cura interna di olio di fegato. La malata fece le pennellature e il dolore al fianco sparì, ma non volle fare l'altra cura prescritta; i disturbi generali sopradetti rimasero invariati, come pure immutati continuarono i disturbi di alterato circolo a carico delle mani. Tale stato si prolungò per 4 anni; a 10 anni la cefalea, localizzata prevalentemente al vertice, si fece più intensa e si accompagnò a forte dolore negli occhi, con lacrimazione e fotofobia. Questa volta la malata si curò e in capo a 3 mesi, con uso abbondante di preparati jodo-ferruginosi, sparì ogni male.

A 12 anni la paziente cominciò ad accusare un dolore sotto la mammella sinistra, unito a spiccatissimo cardiopalmo; nel frattempo il suo volto si era oltremodo colorito e il rossore diveniva più intenso quando, ad intervalli (per usare le parole dell'inferma) vampe di fuoco le salivano dal collo alle gote. Sia il cardiopalmo che il dolore ai precordi non erano continui, ma comparivano in genere alla mattina ogni 3-5 giorni e non duravano mai più di un'ora. Continuava intanto invariata l'estrema cianosi delle dita delle mani, accompagnata spesso al caratteristico così detto « dito morto », stato in cui la malata perdeva del tutto la sensibilità tattile, che non riacquistava se non scaldandosi al fuoco. Immutati erano pure il senso di prostrazione generale già descritto e l'inappetenza. L'inferma non fece alcuna cura e il suo stato si mantenne uguale dai 12 ai 15 anni, salvo la scomparsa del dolore sotto la mammella sinistra sopra ricordato.

A 15 anni ai descritti disturbi subiettivi dell'inferma si aggiunsero alterazioni

della psiche. La malata infatti racconta che era divenuta estremamente paurosa ed agitata al punto di sussultare per ogni più piccolo rumore. Spesso la notte, sebbene addormentata, si sedeva sul letto con gli occhi sbarrati e fissati in un punto indeterminato e in preda a vano soliloquio; all'improvviso gettava i cuscini lungi da lei e poi ricadeva spossata sul letto. Altre volte udiva voci che le dicevano: « Ada! Ada! alzati che è ora »; allora si destava sgomenta e se la madre le era vicina si tranquillizzava, altrimenti si alzava ed accendeva il lume per vedere se non vi fossero persone sotto il letto o in qualche altro luogo appartato della stanza.

Mentre l'inferma le voci le udiva solo di notte, visioni elementari svariate la tormentavano tanto di giorno che di notte: durante questa vedeva macchie di colori diversi o semplicemente bianche che le andavano incontro e si ingrandivano man mano che si avvicinavano; durante il giorno invece si sentiva tremare i bulbi oculari e poi vedeva una macchia nera la quale, divenendo sempre più grande, si circondava di punte splendenti e cominciava ad oscillare prima piano, poi più forte fino al punto di abbacinarla; a questo punto la paziente racconta che mentre la visione centrale era conservata, quella laterale era sparita al punto che per guardare di lato bisognava che voltasse il capo ora a destra, ora a sinistra. A mano a mano la visione si dileguava, ma la malata ne risentiva accentuato il solito male di capo.

Cambiamenti inoltre erano avvenuti nel carattere della B... nel senso che l'inferma era divenuta irascibile ed insofferente di qualsiasi contrarietà; per la più piccola cosa non accaduta secondo i suoi desideri, si sentiva spinta a gridare, ma bastava un solo sguardo della madre perchè essa soffocasse la sua collera senza pronunciare nemmeno una parola. Facevano contrasto a tutto ciò, periodi di buon umore manifestantisi con scoppi di riso a cui l'inferma non poteva resistere e che la colpivano molto spesso persino quando era sola o anche quando, andando sola per istrada, le si imponeva un contegno più serio. Nel frattempo comparvero pervertimenti del gusto e dell'odorato che persistono tutt'ora, vale a dire smania di succhiare oggetti di legno e di gomma e di odorare petrolio e sapone; anzi quest'ultimo desiderio è così impellente che la malata con difficoltà si trattiene dall'addentarne un pezzo.

Verso gli anni 15 ½, un giorno la malata avvertì un dolore nel dito medio della mano destra estendentesi dalla seconda articolazione interfalangea fino all'estremità terminale del dito stesso; il dolore era continuo, si esacerbava di notte e si accompagnava ad estrema cianosi. Dopo circa 15 giorni si formò nel polpastrello una piccola ulcerazione rotonda a margini netti; in seguito questa si estese in superficie invadendo la cute fino in prossimità dell'unghia e in profondità arrivando fin quasi all'osso. Tale ulcerazione, a decorso lentissimo e da cui si segregava un materiale filante, denso, di colorito biancastro, fu curata con impacchi di sublimato e guarì dopo 7 mesi senza che vi fossero nè eliminazione di sequestri ossei, nè caduta dell'unghia. Con la cicatrizzazione della piaga sparì il dolore che l' inferma aveva accusato nel medio e nell'anulare destro.

A 16 anni comparvero normalmente e senza provocare disturbi i periodi mestruali. Allora la malata non presentò altre manifestazioni morbose oltre quelle sopra ricordate: cardiopalmo, debolezza generale, cefalea, facile irritabilità. Verso la fine del 16° anno comparve un forte dolore a carico della seconda e terza falange dell' indice destro; ugualmente, come per il medio, dopo 15 giorni dall'inizio del dolore il polpastrello cominciò ad ulcerarsi e dalla piaga si ebbe la stessa secrezione

di quella già descritta; questa volta però la soluzione di continuo guarì in 3 mesi, residuando una deformità a carico dell'unghia (v. esame obbiettivo). Dopo cinque mesi il dito si riammalò ulcerandosi di nuovo nel punto primitivamente leso e guarì in due mesi circa.

Intanto verso la metà dei 17 anni, l'inferma ebbe un aggravamento dei suoi mali: la cefalea si fece più intensa, la debolezza più accentuata, le vampe al volto più frequenti e più violente: il cardiopalmo insorgeva quasi di continuo e, al dire della malata, il battito accusato nella regione cardiaca si propagava anche al collo; al cardiopalmo si accompagnava affanno quando la paziente saliva le scale; infine si manifestavano nelle ginocchia di tanto in tanto scosse e tremori che l'obbligavano a fermarsi per timore di cadere.

I disturbi di circolo nelle mani continuavano sempre più manifesti specie nelle dita; infatti queste, oltre ad esser sempre fredde, diventavano ora pallide, ora violacee; lievi dolori erano infine localizzati nei polpastrelli già sede di ulcerazioni.

In queste condizioni la paziente entrò nell'ospedale di San Giovanni. Vi rimase 35 giorni prendendo delle pillole Blaud e ne uscì migliorata nel senso che non accusava che il cardiopalmo e questo anche molto leggero.

Per circa 6 mesi stette discretamente. A 18 anni fu ripresa dai soliti disturbi a cui nuovi se ne aggiunsero: la malata cioè aveva più forte il cardiopalmo e la cefalea e un sudore profuso la bagnava quasi di continuo dai fianchi ai capelli. Pochi giorni dopo le si manifestò un'eruzione cutanea che guarì con bagni solforosi; il sudore scomparve invece un po' alla volta in circa 3 mesi. Intanto sempre a 18 anni l'indice della mano destra si era di nuovo ulcerato nel polpastrello e l'ulcerazione si chiuse dopo un mese. Nel frattempo le altre dita e tutte le mani erano sempre cianotiche e fredde e nelle prime la malata avvertiva lievi dolori e parestesie. Inoltre l'inferma era sempre in preda alle descritte allucinazioni visive ed uditive.

Nel febbraio 1905 la paziente, non potendo più fare la cucitrice, perchè soffriva per il tocco del ditale e perchè non avvertiva bene il contatto dell'ago, cambiò mestiere e si mise a fare la stiratrice. Tale nuova occupazione le cagionò dolori nella regione lombare e il caldo del ferro, pur dandole un senso di sollievo alle mani sempre gelate, le produsse un'agitazione generale insieme all'aumento del cardiopalmo. Verso la fine dell'inverno del 1905, nel pollice della mano sinistra si formò la solita ulcerazione nel margine fra la carne e l'unghia e l'ulcerazione guarì in due mesi. Nel frattempo la malata abbandonò il lavoro; poi lo riprese, ma soffriva sempre per la debolezza, la cefalea, il cardiopalmo e il sudore profuso. Passò così l'anno 1905. Nell'inverno 1906 insorsero crisi di tremore diffuso, che poco dopo furono sostituite da violenti gastralgie insorgenti dopo i pasti, non accompagnate da vomito e duranti quasi un'ora; anche queste sparirono in un mese.

Quasi invariati i disturbi generali continuarono per tutto il 1906. Il carattere della paziente era sempre allegro, ma trascorreva facilmente all'ira che rendeva pallido il suo volto e che l'avrebbe spinta a commettere eccessi, se non avesse avuto la forza di frenarsi. Al principio del 1907 per 5 giorni si ebbero scariche diarroiche che poi non sono più ricomparse. Nel marzo 1907 si ulcerarono i polpastrelli del pollice e anulare della mano sinistra e comparvero delle macchie nere sulle unghie di queste due dita, nonchè sull'unghia del mignolo sinistro.

In questo stato la malata viene nell'ambulatorio della clinica delle malattie nervose il 18 marzo 1907. Le ulcerazioni sono cicatrizzate, ma la paziente accusa

questi disturbi: senso di confusione in testa e dolori che dalla nuca arrivano al vertice; paracusie nelle due orecchie con senso di vertigine più accentuato nel passaggio dalla posizione supina alla eretta; agripnia interrotta da sogni agitati e paurosi; senso di aver di tanto in tanto vampe di fuoco in testa e un'oppressione in gola e nella regione cardiaca; oscillazioni brevi e repentine del capo ora a sinistra, ora a destra, ora indietro; cardiopalmo continuo con intermittenti esacerbazioni; debolezza generale, inappetenza; lievi dolori con parestesie nelle dita delle mani; mani quasi di continuo gelate; senso di oppressione all'epigastrio con crisi di tremore diffuso. Il carattere dell' inferma è sempre irrequieto ed agitato; questa dice di non avere avvertito il lieve aumento di volume della regione tiroidea, nè la leggiera protrusione dei bulbi oculari da cui è affetta; solo di tanto in tanto sente come se gli occhi le uscissero dall'orbita, perchè troppo pesanti o troppo affaticati dalla visione delle solite stellette risplendenti.

La malata infine ha regolari le funzioni intestinali; non beve mai più di ¼ o ½ litro di vino al giorno, ma confessa che anche tale quantità le produce un aggravio dei suoi disturbi. Da un anno e mezzo è molto dimagrata, infatti il suo peso da kgr. 61 è disceso a kgr. 46.200.

*
* *

*Note obiettive* (15 aprile 1907): Esame generale.

Donna di costituzione scheletrica piuttosto misera con cute arida e secca, alta m. 1.44, di kgr. 46.200 di peso. Non si riscontrano note somatiche degenerative degne di speciale menzione salvo la permanenza della sutura metopica e un lieve grado di sporgenza dell'antelice sull'elice da ambo i lati.

I capelli, bene impiantati, sono lievemente ondulati e di un bel biondo oro:

poco sviluppate sono le sopracciglia e le ciglia. La fronte è percorsa in tutti i sensi da un ricco reticolo venoso, inoltre due vene di calibro più grosso la percorrono dall'alto al basso e si rendono più appariscenti quando l'inferma ride o fa qualche movimento affrettato.

Il volto è chiazzato da macchie cianotiche sparse irregolarmente, ma diffusamente su tutta la sua superficie; tali macchie colpiscono anche le orecchie e si arrestano all'altezza del collo dove la cute riacquista un color roseo pallido. Numerosi punticini di acne sono sparsi sulla fronte, sulle gote e sul mento.

Dentatura sana; mancanza del penultimo molare superiore sinistro e del terz'ultimo molare superiore destro.

*Collo:* non appare notevolmente deformato, solo si osserva che esso è un poco aumentato di volume alla sua base; le misure della sua circonferenza dànno infatti: cm. 27.7 nel 3° superiore; cm. 29 nel 3° medio; cm. 31.5 nel 3° inferiore. Manifesta è una pulsazione che solleva ritmicamente le regioni laterali del collo e il giugulo; come pure manifestamente ingrossata si palpa la tiroide specie nella sua porzione inferiore.

*Arti:* degne di speciale menzione sono le lesioni che si riscontrano nelle mani. Queste in tutta la loro estensione, ma più nelle dita, si mostrano in genere di un rosso scuro che in certi momenti arriva fino al violetto: tale colore è interrotto qua e là specie nella regione dorsale da macchie di color rosso-fragola grandi quanto una moneta da 1-2 centesimi. Le dita verso la loro estremità sono alquanto assottigliate e nelle loro ultime falangi sono quasi sempre di color violetto; da ambo i lati nel polpastrello delle dita, ad eccezione del mignolo, proprio in corrispondenza del margine ungueale o fra la carne e l'unghia vi sono cicatrici piccolissime, stellate,

rattrappite, di colorito biancastro, dure ed alquanto dolenti alla pressione, residuo delle ulcerazioni di cui si è parlato nell'anamnesi.

Le unghie sono quasi tutte annerite; le macchie scure occupano nel pollice della mano sinistra i tre quarti dell'unghia; nell'indice, anulare e mignolo a destra e nell'anulare e mignolo a sinistra occupano la metà dell'unghia; nelle altre dita l'annerimento è appena accennato ed occupa solo l'estremo terminale dell'unghia. Si nota infine che l'unghia dell'indice della mano destra è spiccatamente incurvata e che un incurvamento meno accentuato del precedente colpisce l'unghia del dito medio di destra e quella del dito indice di sinistra. Tutto ciò all'ispezione a cui si deve aggiungere il fatto che si vede aumentare il colorito bluastro delle mani quando queste pendono inerti lungo il corpo e quando si esercita una pressione « in toto » sull'avambraccio. Al termotatto le mani si sentono fredde come il marmo; la pressione digitale lascia un'impronta bianca sulle dita cianotiche che dura solo pochi secondi, ma che non riesce a far sparire le macchie nere delle unghie. L'esame radioscopico delle mani non ha rivelato alterazioni a carico delle ossa.

Benchè nell'anamnesi l'inferma abbia assicurato di non aver mai sentito alcun disturbo nei piedi, tuttavia si notano pure in questi alterazioni di circolo che peraltro non sono così imponenti come quelle descritte nelle mani. Infatti le dita dei piedi sia nel lato dorsale che plantare sono fredde al tatto e lungo il loro margine esterno la cute è di un colorito bluastro; questo colorito è ancor più spiccato nel margine interno degli alluci e nel piccolo dito di destra più di quello di sinistra. La cute della superficie plantare delle dita ha anch'essa un colorito che tende al violaceo.

La regione dorsale dei piedi presenta, sparse senz'ordine, macchie di color rosa acceso, qua isolate, là confluenti in chiazze grandi quanto una moneta da un centesimo a uno scudo. La pressione digitale su tali macchie lascia un'impronta biancastra che scompare quasi subito per dar luogo di nuovo al colore primitivo. Se l'inferma tiene le gambe penzoloni i disturbi circolatori or ora descritti aumentano di intensità facendosi più appariscente il colorito bluastro; invece la posizione elevata dei piedi li rende pallidi. Nessuna alterazione si nota a carico delle unghie delle dita dei piedi.

*Apparato respiratorio.* — All'ispezione anatomica e morfologica si nota: torace di tipo cilindrico con diametri longitudinali prevalenti sui trasversali, appiattito dall'avanti all'indietro senza appariscenti asimmetrie nè a carico della colonna vertebrale, nè delle costole, le quali mostrano una convessità normale. Le clavicole son convergenti in basso; spazi intercostali discretamente ampi; angolo epigastrico acutissimo; processo xifoide non reperibile.

All'ispezione funzionale si rileva un respiro a tipo misto con maggiore espansione della porzione toracica superiore. Il ritmo respiratorio è uguale e regolare, sebbene un po' frequente (28 respiri al minuto primo). Le due metà del torace respirano ugualmente.

La percussione dà ovunque suono polmonare profondo; i limiti polmonari si espandono normalmente tanto anteriormente che posteriormente. All'ascoltazione il murmure vescicolare risulta normale.

*Apparato cardio-vascolare.* — All'ispezione la regione precordiale sembra lievemente sollevata in tutta la sua estensione. L'itto della punta non è visibile, come pure non è dato constatare una pulsazione epigastrica o altre pulsazioni circoscritte ad altre zone dell'apparato cardio-vascolare.

Tutta la regione precordiale è però animata da un sollevamento ritmico tanto leggiero che è appena visibile. Ai lati del collo si osserva una spiccata ondulazione venosa e le giugulari sono leggermente e permanentemente turgide.

La palpazione nella regione precordiale non rileva fremiti di sorta; con essa si può localizzare l'urto della punta nel V spazio intercostale sinistro a 9 cm. dalla linea mediana. Applicando la mano sulla regione cardio-vascolare si avvertono nettissimi i due toni cardiaci.

Colla percussione la punta si localizza nella V costola a cm. 10 ½ dalla linea mediana; ingranditi risultano: il diametro trasverso massimo (cm. 16), il diametro obliquo (cm. 14) e il diametro del fascio vascolare (cm. 8); l'angolo cardio-epatico è a cm. 5 ½ dalla linea mediana.

L'ascoltazione nella regione della punta dà i toni netti; nulla di anormale si rileva nel focolaio di ascoltazione dell'aorta; sul focolaio di ascoltazione della polmonare il I tono a volte ha un accenno di partizione, il tono II ha un carattere vibrato, ma dà impressioni acustiche variabilissime, vale a dire che ora è netto, ora è partito, ora infine nettamente sdoppiato.

Le pulsazioni dell'arteria radiale oscillano da 84 a 96 al minuto primo; sono sincrone dai due lati e con l'itto della punta; il polso ha una pressione uguale a 125 misurata collo strumento di Riva-Rocci.

La milza non si palpa. Il fegato è nei confini normali.

*Urina:* normale rispetto alla quantità e ai suoi componenti.

*Sistema nervoso.* — Gli occhi della paziente non sono sbarrati, nè esprimono il terrore, ma sono certo più aperti di quello che non siano normalmente; esiste inoltre una leggiera esoftalmia un po' più accentuata a destra che a sinistra. Di tanto in tanto si manifesta una scossa clonica a carico delle palpebre (ammiccamento). Le rughe frontali sono poco evidenti ma ugualmente pronunciate da ambo i lati.

Invitando l'inferma a chiudere gli occhi, la chiusura si effettua incompletamente in modo che rimanev isibile un lembo di sclera (sintoma di Stellwag); tale movimento inoltre dà luogo alla produzione di lievissimi tremori dei muscoli palpebrali.

L'inferma può benissimo guardare in alto e in basso senza che vi sia in questi movimenti arresto delle palpebre (manca il sintoma di Graefe). L'oculomozione è normale sia nell'esplorazione mono che binoculare, solo nel movimento di massima convergenza i bulbi oculari hanno tendenza a divergere e ciò è più manifesto a sinistra (sintoma di Moebius). Nulla si riscontra a carico dei muscoli innervati dal faciale sia a destra che a sinistra. La lingua non è deviata, nè atrofica; è mobile in tutte le direzioni e può anche essere disposta a doccia. L'ugola è alquanto deviata a destra; i pilastri anteriori e posteriori del palato non offrono nulla di patologico.

Non esistono disturbi disartrici o disfasici; scrittura normale rispetto al grado di cultura bassa della malata.

La motilità attiva e passiva dei muscoli del collo e delle spalle non presenta nulla di alterato.

Gli arti superiori, salvo i disturbi già descritti a carico delle mani, non si presentano in posizioni speciali o viziose, nè mostrano alterazioni nel loro trofismo. La motilità attiva sia del braccio che dell'avambraccio, mano e dita, è ottima tanto

a sinistra che a destra; ugualmente dicasi per la motilità passiva la quale non offre una resistenza maggiore di quella normale. Nelle mani estese in posizione di chi giura, specialmente a destra, si manifesta un lieve tremore a carattere oscillatorio e vibratorio che aumenta di intensità quanto più l'ammalata rimane con le braccia stese. La forza muscolare è buona in tutti i segmenti degli arti superiori. Il dinamometro segna 24 a destra e 22 a sinistra.

Arti inferiori. Anche in questi non si notano disturbi trofici o posizioni viziose, ma solo i disturbi di circolo a carico delle dita più sopra descritti. La motilità attiva delle cosce, gambe e piedi è ottima; la mobilità passiva non offre in queste parti alcuna anormale resistenza. Ottima è la forza muscolare nei varî segmenti degli arti inferiori. Infine in questi non si riscontra traccia di tremore o di incoordinazione motoria.

Deambulazione normale tanto a occhi aperti che chiusi: nessuna oscillazione a carico del tronco posto in posizione di Romberg.

I riflessi plantari sono deboli da ambo i lati; essi si esplicano con una leggiera retrazione di tutto l'arto e con uno stiramento in alto della rotula. Non si provocano i riflessi di Babinski, Oppenheim, Strümpell e Mendel. Riflessi rotulei vivacissimi e pronti tanto a sinistra che a destra; così pure pronti e vivaci sono i riflessi achillei. Manca qualsiasi accenno al clono della rotula e del piede. Non si può dare un giudizio sulla presenza dei riflessi addominali ed epigastrici perchè l'inferma, presa da solletico, si mette a ridere e contrae in tal modo i muscoli dell'addome. I riflessi tendinei superiori sono tutti presenti e vivaci da ambo i lati, ad eccezione del riflesso dell'ulnare che non si riesce a provocare nè a sinistra nè a destra. Presenti e ben conservati sono il riflesso faringeo e i riflessi corneo-congiuntivali bilateralmente. Iridi regolari, leggermente anisocoriche ($D > S$), bene reagenti alla luce diretta ed incidente, all'accomodazione, alla convergenza ed al dolore; molto manifesto il fenomeno dell' « ippus » che è più accentuato a sinistra che a destra.

*Sensibilità.* — Le impressioni dolorifiche, tattili e termiche (caldo e freddo) son percepite ugualmente e bene in tutto il corpo, ad eccezione che nelle mani e nei piedi.

Nelle mani le impressioni dolorifiche, tattili e termiche sono percepite con ritardo e in grado minore di quello che non avvenga nelle altre parti del corpo; tale ipoalgia, ipoafia ed ipotermia colpisce tutta la mano fino al polso ed è più accentuata a destra che a sinistra. Nell'indice e medio destro, dove esistono le cicatrici di cui si è parlato, si riscontra anafia ed analgia ed enorme ritardo nella percezione del caldo e freddo.

Nei piedi esiste ipoafia ed ipoalgia localizzata nella regione plantare e dorsale delle dita; tale fatto è più accentuato a destra che a sinistra; inoltre lungo il margine esterno del dito piccolo del piede destro si ha assoluta anafia ed analgia. Le impressioni termiche per il caldo e per il freddo sono avvertite nelle dita dei piedi in grado minore di quello che non siano nelle altre parti del corpo e con un notevole ritardo di percezione.

Normale è il senso barico, stereognostico, pallestesico e di attitudine segmentaria.

Nell'arto superiore destro riesce dolorosa la compressione del nervo mediano nella doccia bicipitale e del nervo ulnare nella doccia olecranica; esiste anche iperestesia dolorosa diffusa a tutta la cute dell'arto superiore destro. A sinistra tali fenomeni sono ugualmente presenti ma meno accentuati. Dolorosa del pari riesce la

pressione dei tronchi nervosi periferici degli arti inferiori, più spiccata a destra che a sinistra.

Infine nella cute degli arti superiori esiste una considerevole diminuzione della resistenza elettrica (sintoma di Vigouroux) esaminata tanto con la corrente galvanica che con quella faradica.

*Sensi specifici.* — « Visus » uguale ad 1 bilateralmente ; non esistono discromatopsie, nè alterazioni del campo visivo. Normale il fondo dell'occhio.

Udito. Diapason al vertice localizzato a destra ; negativo l'esperimento di Rinne ; il fischio di Galton è bene avvertito da ambo i lati tanto per i suoni bassi che per gli acuti ; il tic-tac dell'orologio è avvertito a 2 m. di distanza sì a destra che a sinistra.

Nessun disturbo a carico dell'odorato e del gusto.

*Esame psichico.* — Il contegno della paziente non si può dire perfettamente corretto ; infatti benchè i suoi movimenti, la sua maniera di vestire e il rispetto con cui si presenta al relatore nulla lascino a desiderare, pure dopo un po' di tempo la malata comincia a divenir rossa, ad agitarsi, a muoversi sulla sedia, a volgere il capo da una parte all'altra finchè scoppia a ridere e, nascondendosi la testa fra le mani, chiede scusa, sempre però ridendo, di esser trascesa a quest'atto di cui per altro riconosce appieno l'insulsaggine, tanto che non può fare a meno di esclamare « che stupida che sono ! ». E invero la frivolezza e la deficienza costituiscono le principali prerogative della personalità psichica della B.

Questa infatti ha conoscenza del proprio essere, è benissimo orientata rispetto al tempo, allo spazio ed all'ambiente, è idonea alle funzioni ordinarie della vita e alle pratiche manuali del suo mestiere, ha memoria buona tantochè ha saputo dare sulla sua infermità ragguagli anamnestici così minuziosi e precisi come quelli che hò riportato; tuttavia imponenti sono le manchevolezze della sua mentalità.

Ho infatti già rilevato nell'anamnesi i facili cambiamenti di umore della malata ; ho raccontato i suoi pervertimenti del gusto e dell'odorato, le allucinazioni svariate a cui è in preda, i suoi sogni terrorizzanti ; se a ciò, pur tenendo conto della scarsa cultura e del basso ambiente sociale in cui l'inferma è vissuta, si aggiunge un patrimonio ideativo quanto mai scarso e meschino, una limitatissima potenzialità nel calcolo anche elementare, una ristretta facoltà di immaginazione, un sentimento affettivo quanto mai sbiadito e povero, credo che si possa concludere essere la B. un soggetto mentalmente inferiore. Inoltre la B. sa di avere una grave malattia ; ha inteso che tutti i medici che l'hanno esaminata hanno esclamato : « che caso interessante ! » ; è continuamente in preda alle ricordate allucinazioni ; obbedisce ai pervertimenti strani del gusto e dell'odorato che l'affliggono ; ebbene : ciò nonostante essa è sempre gaia, sempre fatua e sorridente. L'esclamazione dei medici è per la malata oggetto di riso ; il racconto che essa fa della sua smania prepotente di mangiare il sapone, il legno e la gomma e di odorare il petrolio la fa ridere ; assiste impavida alle voci che la chiamano e alle visioni che la tormentano di giorno e di notte senza aver forza sufficiente di critica per vincere sì le une che le altre e senza esserne dominata al punto da edificarvi un qualsiasi delirio ; l'affanno, il tremore, la debolezza, il battito del cuore esagerato non son causa di turbamento ; il male alle dita che impedisce oramai di accudire al mestiere di stiratrice come prima ha impedito di cucire non preoccupa ; in questa atmosfera la malata, contenta di sè, non curante del triste avvenire che le si prepara, vive tranquilla ed incosciente. Solo di tanto in tanto qualche contrarietà della

vita quotidiana provoca un po' di ira e di umore nero, ma il tutto dura quanto un acquazzone di estate; presto la malata sente il bisogno di dire qualche barzelletta in vernacolo e di mettersi a ridere esclamando come di solito « quanto sono stupida! »; verità questa che definisce la paziente e che nessuno pensa a contrastarle.

***

Trattasi dunque di una giovane operaia di 22 anni, con larga tara ereditaria neuropatica, la di cui vita non è stata che un succedersi di continue sofferenze. Queste, consistenti in turbe morbose di varia natura e di sede diversa, hanno cominciato a manifestarsi a 6 anni e si sono poi susseguite con una concatenazione così intima, che non è possibile farne un'esatta cronologia.

Si può solo dire che a 6 anni cominciarono disturbi a carico delle mani, consistenti in: cambiamento di colore della cute (dal rosa, degradante, con numerose *nuances*, al viola e al bluastro); senso esagerato di freddo al punto da non potersi più reggere gli oggetti; apparizione del così detto « dito morto » alternantesi con cianosi locale; dolore continuo con esacerbazioni notturne limitato prima al medio, poi alle altre dita della mano destra e appresso della sinistra, seguìto da ulcerazioni a decorso estremamente lungo con guarigione mediante cicatrici deformi e deformità delle unghie (unghia ippocratica).

Dopo 6 anni dall'inizio di questo processo che aveva impiegato 9 anni e mezzo prima di arrivare al periodo ulcerativo, vale a dire a 12 anni di età, cominciò a manifestarsi un'altra serie di disturbi consistenti in: cefalea; cardiopalmo continuo con frequenti e gravi esacerbazioni; senso di peso nella regione cardiaca; parestesie in forma di vampe di fuoco al volto; prostrazione generale; inappetenza; esagerata eccitabilità; sogni paurosi; irritabilità di carattere; pervertimento del gusto e dell'odorato; sudori profusi intermittenti; crisi generalizzate di tremore; gastralgie; accessi diarroici; vertigini; paracusie; notevole dimagramento; allucinazioni visive ed uditive.

Il risultato dell'esame obiettivo fu anch'esso ben determinato sia per quel che riguarda la faccia e le estremità terminali degli arti, che per quel che interessa gli altri organi e sistemi della malata.

Nella faccia esistevano macchie cianotiche irregolari, ma diffuse a tutto il volto, comprese le orecchie.

Nelle mani trovammo: cianosi diffusa e più spiccata nelle dita; leggiero assottigliamento delle falangette; presenza di piccole cicatrici, stellate, rattrappite e di colorito biancastro nell'estremità terminale del polpastrello di quasi tutte le dita; pigmentazione nera delle unghie; manifesto incurvamento dell'unghia dell'indice destro tanto da dare l'impressione che sia scomparsa l'ultima falange di questo dito (fatto smentito dall'esame radioscopico); ipotermia considerevole delle mani in modo che queste si palpavano fredde come marmo.

L'esame della sensibilità degli arti superiori ci diede: dolore alla compressione del mediano e dell'ulnare più spiccata a destra che a sinistra; ipoalgia, ipoafia ed ipotermia (caldo e freddo) localizzata alle mani fino al polso e maggiore a destra che a sinistra: anafia, analgia e ritardo delle percezioni termiche in corrispondenza delle cicatrici nei polpastrelli delle dita.

Nei piedi trovammo: cianosi diffusa nelle dita e in parte della regione dorsale accompagnata da considerevole ipotermia; ipoafia, ipoalgia e ritardo delle percezioni termiche più manifeste a destra che a sinistra; anafia ed analgia lungo il margine esterno del V dito del piede destro; dolore alla compressione dei tronchi nervosi periferici maggiore a destra che a sinistra.

Infine il rimanente dell'esame della malata può riassumersi nel modo che segue. Maggiore sviluppo della porzione inferiore del collo in cui si palpava la tiroide ingrossata, ma non al punto da dare un vero gozzo; ingrandimento dell'ottusità cardiaca in tutti i suoi diametri; tachicardia modica ed intercorrente; lieve esoftalmo più spiccato a destra che a sinistra; tremori dei muscoli palpebrali; presenza del sintoma di Stellwag e di quello di Moebius; tremore a carattere oscillatorio e vibratorio nelle mani in posizione di giuramento; vivacità dei riflessi tendinei inferiori (rotuleo ed achilleo); anisocoria lieve ($D > S$); diminuzione dell'eccitabilità elettrica (sintoma di Vigoroux). Dal lato psichico: fondo deficiente; scarso patrimonio intellettivo ed affettivo; variabilità di carattere con spiccata tendenza alla perpetua euforia, presenza di allucinazioni visive ed uditive, pervertimenti del gusto e dell'odorato.

***

Nella nostra inferma credo che alla diagnosi di malattia di Basedow si possa arrivare direttamente data una così pingue anamnesi e sintomatologia. Se vogliamo tener presente gli aspetti molteplici sotto cui si può presentare il morbo di Basedow e che da Grocco (1) sono stati raggruppati con sintesi felice nelle quattro forme distinte di: *a*) cardio-vascolare; *b*) distrofica; *c*) astenica; *d*) psichica, troviamo che nel caso nostro non manca nessuno dei disturbi appartenenti a ognuna di queste quattro forme, ciascuno dei quali preso isolatamente basterebbe da solo a rendere certa la diagnosi; infatti è presente la tachicardia e l'aumento di volume del cuore; non manca il dimagramento come non mancarono i periodi di diarrea e di sudore profuso, il grande esaurimento di forze e la straordinaria esauribilità muscolare; presenti, anzi spiccatissimi e caratteristici, sono i sintomi a carico della psiche.

Ammessa così con certezza la diagnosi di malattia di Basedow, prima di discutere intorno all'altro gruppo di disturbi presentati dalla paziente, desidero trattenermi in

(1) Grocco. *Lezioni di clinica medica*, vol. I, pag. 143 e seguenti.

breve su di un sintoma intorno al quale lo stesso Grocco (1) richiama l'attenzione nel morbo di Basedow e che ho anch'io riscontrato nella mia inferma: intendo accennare all'aumento dei diametri del cuore. E' oramai nozione comune che la malattia di Basedow ha un tripode fenomenologico caratterrizzato da esoftalmo, gozzo e tachicardia, la quale è ritenuta da tutti i patologi come meramente funzionale sia che ad essa si accompagnino o no cardiopalmo ed aritmie. Orbene è precisamente a proposito di tale tachicardia che Grocco osserva che essa fin dai primordi si associa ad un aumento dei diametri del cuore che, o esiste permanentemente, o è facile mettere in evidenza sottoponendo l'infermo ad un affaticamento muscolare. Tale dato che a prima vista può sembrare costituire solo un rilievo semeiologico nella malattia di Basedow, ha invece una grande importanza diagnostica; la dilatazione cardiaca infatti, strettamente in rapporto più col grado dell'astenia generale che col grado della tachicardia, ha spesso servito al Grocco a differenziare un cardiopalmo semplice in soggetto nevropatico da una forma frusta del morbo di Flajani.

Altri autori, che io mi sappia, non hanno nelle loro storie cliniche di basedoviani riportato alcun cenno di questo fenomeno; io, come diceva, ho voluto insistervi perchè nel mio caso di fronte a un discreto cardiopalmo con modica tachicardia, esisteva un notevole ingrandimento di cuore in tutti i suoi diametri.

***

Se, come si è visto, è stato possibile riportare direttamente al morbo di Basedow una parte dei disturbi presentati dalla nostra inferma, è necessario invece invocare il criterio diagnostico differenziale per determinare a qual tipo di malattia appartengono le lesioni a carico della faccia e delle estremità terminali degli arti, specie nelle mani, che coesistono nella paziente insieme ai sintomi del morbo di Flaiani.

Diciamo intanto subito che è ovvio (pensando ai risultati dell'esame obbiettivo) escludere il sospetto che nel caso nostro si sia trattato di alterazioni dovute a malattie del sistema nervoso centrale quali la siringomielia e la tabe; a parte ciò, dunque, ci resta a prendere in esame il gran capitolo dell'acropatologia, esistendo in questa numerose sindromi fra le quali potrebbero trovar posto le lesioni riscontrate nella nostra malata.

Come si ricorderà, abbiamo nella paziente riscontrato: cianosi di tutta la faccia, dolori, parestesie in forma di crampi, diminuita funzionalità, cianosi, alterazioni della sensibilità, deformità delle unghie e presenza di cicatrici caratteristiche, residuo di passate ulcerazioni, nelle mani; lievi disturbi di circolo nelle dita dei piedi.

Non occorrono molte parole per dimostrare che questo quadro non è sintoma-

---

(1) Grocco. *Lezioni di clinica medica*, vol. I, pag. 159 e seguenti.

tico nè dell'acroparestesia, nè della malattia di Morvan, nè infine del morbo di Weir-Mitchell.

L'acroparestesia, infatti, si manifesta nell'età adulta (solo in due casi, secondo Cassirer, i soggetti avevano meno di 20 anni); colpisce in modo speciale le lavandaie, tanto che sembra che il freddo abbia un'importanza grandissima nella sua produzione; come lo indica il suo nome, il sintoma capitale è dato dalla sensazione delle più svariate parestesie, o a volte da veri dolori laceranti e lancinanti, la di cui sede sono le mani; non si accompagna a disturbi della sensibilità oggettiva, nè ad alterazioni della motilità; i disturbi vasomotori e quelli trofici o mancano o sono limitati a pochissimi casi, e consistono o in pallore delle dita o in accessi di cianosi con calore della cute e sudore profuso.

La malattia di Morvan neppure può essere invocata nel caso nostro, perchè tale forma morbosa, che ora è considerata definitivamente come una forma atipica di siringomielia (1), si manifesta solo con la formazione di paterecci non dolorosi nelle dita delle mani con ulcerazioni profonde e necrosi delle falangi terminali.

La malattia di Weir-Mitchell, o eritromelalgia, ha qualche punto di rassomiglianza con alcune manifestazioni morbose presentate dalla nostra paziente, quali sarebbero, per esempio, il rossore delle mani e dei piedi e l'aggravarsi di questo se si fa stare l'ammalata con gli arti penzoloni; ma tutto il resto della sintomatologia del morbo di Weir-Mitchell è così caratteristico nella sua essenza, che basta enumerarne i punti principali per escluderlo nel caso nostro. Infatti, l'eritromelalgia colpisce quasi esclusivamente gli uomini nell'età adulta; si aggrava per effetto del caldo e si mitiga col freddo, non si accompagna a disturbi di sensibilità, o tutt'al più dà iperalgesia; aumenta la temperatura cutanea locale, risparmia il volto e colpisce solo i piedi e di rado le mani; non produce nè ulcerazioni nè gangrena, non si accompagna di regola a disturbi trofici.

Due altre forme morbose ci rimangono a prendere in esame che rientrano ancora nel capitolo dell'acropatologia e in cui troviamo come sintomi principali i dolori, i disturbi di circolo, di senso e di moto, le ulcerazioni e le deformità a carico delle unghie, appunto come si avevano nella nostra paziente; intendo accennare alla malattia di Raynaud e a quella forma speciale di sclerodermia che va col nome di sclerodattilia.

Qui va subito rilevato come, rispetto a queste due entità nosologiche, non si possa procedere con lo stesso rigore di analisi di cui mi son servito per escludere le altre affezioni sopra ricordate, perchè quasi sempre nella fase iniziale, malattia di Raynaud e sclerodattilia hanno tali punti di stretta rassomiglianza, che è impossibile differenziarle, e a ciò non si arriva se non a decorso avanzato, quando cioè il male ha prodotto guasti irreparabili o deformità considerevoli.

(1) Tutti i casi di malattia di Morvan esaminati dopo morte, diedero come reperto costante una cavità nel midollo (Cfr. ALLEN STARR nel *Trattato* di ALBUTT, vol. I, pag. 1044).

Nella trattazione che Barlow fa della malattia di Raynaud (nel testo di Albutt), sono chiaramente riassunte le lesioni che, com'è noto, costituiscono i tre diversi periodi di tale forma morbosa, vale a dire: sincope locale, asfissia locale, gangrena simmetrica. Tuttavia lo stesso autore rileva che tale divisione ha, si può dire, solo uno scopo didattico, poichè la sincope e l'asfissia locale di rado sono fra loro esattamente divise, ma spesso compaiono unite e non è raro il fatto che mentre in una mano si ha il così detto « dito morto » che rappresenta la forma più semplice di sincope locale, nell'altra mano si hanno chiazze di colorito diverso variante dal rosso al bluastro che costituiscono appunto il fenomeno più importante dell'asfissia locale. A tali disturbi obiettivi di alterato circolo, se ne accompagnano altri a carico della sensibilità, consistenti in analgesia, ipoafia e ritardo nelle percezioni del caldo e freddo, nè infine mancano dolori, parestesie in forma di crampi e manifestazioni di lesa funzionalità, talchè il paziente diviene incapace a cucire, a prendere e a tenere in mano piccoli oggetti, a stendere del tutto le dita, ecc. Paragonando questo quadro con ciò che ho descritto più sopra riferendo la storia clinica della nostra paziente, troviamo che nulla manca per ammettere la diagnosi di malattia di Raynaud; esistono infatti nella paziente i dolori, i crampi, la comparsa del così detto « dito morto », le macchie cianotiche o isolate o confluenti nelle mani e in parte anche nei piedi, l'impotenza funzionale nel parossismo degli accessi, l'ipotermia cutanea nelle mani, e infine l'ipoalgia, l'ipoafia e il ritardo nella percezione del caldo e freddo.

Ma nella malata c'è qualche cosa di più: nell'anamnesi essa ci ha raccontato di ulcerazioni superficiali a decorso lunghissimo manifestatesi nei polpastrelli delle dita, e infatti all'esame obbiettivo si sono riscontrate cicatrici biancastre, stellate, indolenti, unite a pigmentazione nerastra e a deformità a carico delle unghie. Orbene, tutto ciò non rientra nel quadro tipico della malattia di Raynaud. In questa, quando alla sincope e all'asfissia locale segue la gangrena, assistiamo a un processo distruttivo a carico della cute, dell'unghia e dell'osso; sicchè la differenza che esiste fra il terzo periodo del morbo di Raynaud e le lesioni riscontrate nella nostra paziente è sostanziale per il motivo che, mentre in quello si ha morte dei tessuti seguìta da eliminazione di questi, nell'inferma abbiamo riscontrato invece un processo tendente alla riparazione, sia pure accompagnata da notevole deformità dei tessuti.

Casi simili, nella letteratura se ne conoscono, e sono riportati sia nella *Clinique des maladies du système nerveux* di Raymond (cfr. la bibliografia), che nel trattato di Albutt, ma l'interpretazione che ne dà la scuola francese e la inglese è affatto dissimile. Raymond, riportando dei casi in cui a manifestazioni iniziali di sincope e di asfissia locale seguirono disturbi trofici consistenti in ulcerazioni torpide, deformità e pigmentazioni delle unghie, indurimenti del derma circoscritti o diffusi, riferisce questi casi alla sclerodermia.

In base poi a questi dati clinici, svolgendo il nosografismo di tale forma morbosa, divide la sclerodermia nei tre tipi seguenti: *a*) sclerodermia diffusa; *b*) sclerodermia a decorso lento, progressivo, che mutila prima le mani o la faccia e lentamente, ma senza remissione, colpisce tutta la superficie cutanea; *c*) sclerodermia circoscritta o localizzata (sclerodermia in placche e morfea). Ora è precisamente nell'illustrazione della seconda forma che Raymond accenna a una fase che egli chiama prodromica o « presclerodermica » con cui s'inizia il quadro morboso e che è data da fenomeni vasomotorî, specie da crisi passeggere di asfissia locale in modo (scrive l'A.) « da realizzare *au grand complet* il quadro clinico della malattia di Raynaud ». In seguito il male aggrava, comincia la sclerodermia propriamente detta nella faccia o nelle mani con alterazioni dello scheletro e dei tegumenti le quali a volta terminano con la mutilazione, ma più spesso negli arti consistono in ulcerazioni superficiali e tenaci dei polpastrelli delle dita immediatamente al di sotto delle unghie che, dopo guarite, lasciano una cicatrice persistente, stellata e di aspetto caratteristico.

Gli autori inglesi al contrario, pure facendo la stessa divisione della sclerodermia in tre tipi presso a poco simili a quelli a cui accenna Raymond, non parlano affatto di una fase « presclerodermica » e si limitano a dire che le lesioni della sclerodattilia sono di frequente accompagnate da spiccati disturbi vasomotori locali (cianosi, anemia od iperemia).

Una conciliazione fra queste vedute è, a parer mio, impossibile; anche Oppenheim rileva che ancora poco si sa sulla malattia di Raynaud e sulla sclerodermia e che, essendo esse molto probabilmente manifestazioni diverse di un medesimo processo morboso, è naturale che vi siano fra loro forme di transizione e caratteri comuni che non si possono assolutamente riportare all'una più che all'altra entità patologica.

Nel mio caso particolare un duplice ordine di considerazioni dovrebbero indurre a riferire alla sclerodermia piuttostochè alla malattia di Raynaud i disturbi di cui soffriva la paziente e che ho più volte ricordato; intendo accennare cioè e alla casuistica clinica che riporta quasi costantemente l'associazione del morbo di Basedow mentre, come dicevo in principio, esiste il solo caso di Thompson riguardante la coesistenza della malattia di Basedow con quella di Raynaud; come pure intendo accennare alla perfetta simiglianza che esiste fra le lesioni descritte da Raymond nella sclerodermia tipo *B* (vedi sopra) e quelle riscontrate nelle mani della mia inferma.

Però questi argomenti non sono immuni di critiche.

Anzitutto: riconosco che le lesioni descritte da Raymond e quelle della mia malata erano identiche, ma ciò non basta ad ammettere la sclerodermia; Raymond stesso afferma che dopo la fase presclerodermica il decorso del male è inesorabilmente progressivo: manifestatasi la sclerodermia propriamente detta, « la maschera

« faciale è inerte e non traduce più le emozioni; il naso si affila, le labbra si ac-
« corciano, le palpebre si retraggono, ecc. ». Nella nostra inferma al contrario, nulla di tutto ciò; dopo 6 anni dall'inizio del male vi era ancora solamente la presenza dei sintomi di sincope e di asfissia locale a carico delle mani e in minor grado del volto e dei piedi affatto patognomonici del morbo di Raynaud senza la più piccola traccia di sclerodermia in qualsiasi parte del corpo.

In ultimo si deve prendere in considerazione l'altro fatto a cui sopra accennai, cioè alla relativa frequenza con cui il morbo di Basedow si associa alla sclerodermia; dirò di più anzi, che tale associazione morbosa è stata ritenuta così caratteristica che su di essa si è fondata la teoria tiroidea dello scleroderma ritenendosi che alterazioni della ghiandola tiroide (gozzo semplice od esoftalmico, atrofia del corpo tiroide) potessero essere seguite dopo un tempo più o meno lungo dalla comparsa della sclerodermia.

Nemmeno questo, che potrebbe essere un motivo basato sull'analogia, ha valore nel caso nostro per convalidare la diagnosi di sclerodermia anzichè quella di morbo di Raynaud. A prescindere da ciò che rileva Ferrio (nel trattato di Albutt) che cioè non si può considerare come assodato che l'alterazione cutanea risieda in un disturbo nutritizio locale derivato alla sua volta da un perturbamento funzionale della ghiandola tiroide perchè non sono frequenti i casi di sclerodermia associati allo struma o al gozzo esoftalmico e perchè la cura con la tiroidina non ha dato risultati nè costanti, nè dimostrativi, io devo osservare che nel caso mio non si può nemmeno invocare il principio di causa ed effetto, qualora si consideri che le lesioni a carico delle estremità terminali degli arti comparvero 6 anni prima dei sintomi tipici della malattia di Basedow.

A me sembra quindi lecito dopo tutto ciò che ho esposto, considerare il caso da me illustrato come un rarissimo esempio di associazione del morbo di Raynaud con quello di Basedow; l'ultimo dubbio contro di ciò, basato sulla presenza delle cicatrici nelle estremità terminali delle dita e sulla deformità e pigmentazione delle unghie, parmi che possa anche essere eliminato, quando si ritengono queste lesioni come forme atipiche della gangrena simmetrica; tale ipotesi trova anche il suo appoggio su quanto sostiene il Silva svolgendo il capitolo relativo alla malattia di Raynaud (cfr. bibliografia) che cioè, dopo la sincope e l'asfissia locale invece di manifestarsi la gangrena, si può avere la comparsa di alterazioni trofiche simili presso a poco a quelle che abbiamo avuto nella nostra paziente.

Si dovrebbe ancora accennare alla causa intima che favorisce l'associarsi di queste diverse forme morbose; una spiegazione però a questo proposito non ha altro che un valore ipotetico, date ancora le scarse conoscenze che si hanno intorno alla patogenesi di molte malattie nervose.

Al momento attuale non possiamo che registrare i dati di fatto e così la clinica, illustrando casi di associazione di svariate malattie fra loro, quali, p. e., la tabe

e la demenza paralitica; l'isteria e l'epilessia; l'isteria e la nevrastenia; l'isteria, la nevrastenia e l'epilessia, c'insegna che in nessun altro campo come in quello delle malattie nervose è possibile l'innesto di una forma morbosa su di un'altra a sindrome diversa, quando l'organismo è fisiologicamente inferiore o per tara ereditaria neuropatica o per caratteri patologici acquisiti.

Venezia, Manicomio femminile, 1907.

## BIBLIOGRAFIA.

Fox Colcott. Société dermatologique de Londres, 9 juin 1897.

Dupré et Guillain. Mémoires de la Société méd. des hôpitaux de Paris, 4 mai 1900.

Thompson. Medical Record. Vol. 62, n. 15, pag. 575: 1902.

Krieger. Münchener Medizinische Wochenschrift, n. 41, 1903, pag. 1772.

Fuchs. Wiener Klinische Wochenschrift, 1896, pag. 872; 1904, pag. 545.

Montesano. Riforma medica, 1896, 24-26 agosto.

Morselli. Riforma medica, 1895, n. 11.

Panegrossi. Bollettino della Società Lancisiana, vol. XVI, pag. 46.

Cassirer. *Die vasomotorisch trophiscen Neurosen*. Berlin. Karger.

Silva e Verdelli. Appendice al Trattato di medicina di Charcot, Bouchard e Brissaud, vol. VI, parte 2ª, 1896. Traduzione edita dall'Unione tipografico torinese.

Albutt. *Malattie del sist. nervoso.* Traduzione di Ferrio. Unione tipografico torinese, 1904, vol. I, pag. 154-219-237.

Oppenheim. *Malattie del sistema nervoso.* Traduzione di De Pastrovich. Società editrice libraria, 1905, vol. II, pag. 734-744-751.

Raymond. *Clinique des maladies du système nerveux*, 3me série, pag. 699, e 5me série, pag. 576. Paris, Doin, 1898 e 1901.

---

## IV.

# La deviazione del complemento nell'infezione sifilitica e nelle affezioni parasifilitiche

per il dott. F. COSTANTINI (1).

Volgono appena sette anni che Bordet e Gengou trovarono il metodo della deviazione del complemento e già esso è stato oggetto di numerose e fortunate ricerche, sicchè una estesa e splendida letteratura si è andata formando in proposito.

Non è certo questo un metodo molto semplice e alla portata di chiunque

(1) Le ricerche sono state fatte nell'Istituto d'Igiene dell'Università di Roma diretto dal prof. Celli con materiale prelevato da malati degenti nel Manicomio e nell'Ospedale di Santo Spirito nella corsia diretta dal prof. Carducci. L'aiuto Levi Della Vida mi è stato largo di consigli.

abbia un po' di pratica di esami di gabinetto, ma è un metodo, che, per la sua estrema sensibilità, nelle mani di persone esperte può riuscire di efficace aiuto alla clinica e decidere in casi dubbi della natura di una data affezione morbosa. Attratto dagli ottimi risultati che questo nuovo mezzo di indagine ha dato nell'infezione sifilitica e nelle affezioni parasifilitiche, ho voluto anche io fare alcune ricerche nello stesso campo; prima però di passare alla loro esposizione credo opportuno di ricordare in che cosa consista il fenomeno della deviazione del complemento, fenomeno che è strettamente legato al vasto e complesso problema dell'immunità, e le applicazioni che sino ad oggi ha ricevute.

E' noto che iniettando ripetutamente delle culture di un dato germe in un dato animale, il siero di questo, dopo un certo tempo, acquista la proprietà di sciogliere i germi stessi sia *in vivo* che *in vitro*. Se però il siero dell'animale immunizzato si riscalda per mezz'ora alla temperatura di 56 centigradi, allora perde questa proprietà, che riacquista con l'aggiunta di siero fresco di un animale nuovo, per es. di cavia.

Nel siero dell'animale immunizzato esistono dunque due sostanze; una che va distrutta con la temperatura di 56 centigradi (sostanza termolabile) e che non è specifica perchè si trova anche nel siero dell'animale normale; un'altra che resiste alla stessa temperatura (sostanza termostabile) ed è specifica giacchè si trova solo nel siero dell'animale immunizzato. La sostanza termolabile è stata detta complemento o alessina, la sostanza termostabile sostanza sensibilizzatrice (perchè rende sensibili i germi all'azione del complemento) o ambocettore (perchè da una parte si unisce ai germi, dall'altra al complemento, in modo che dal complesso germi + ambocettori + complemento deriva il fenomeno della batteriolisi). La sostanza che iniettata (germi) è capace di provocare la formazione di ambocettori è stata detta antigene.

Allo stesso modo dei germi anche altri elementi organizzati, come emazie, leucociti, spermatozoi, ecc., quando vengano iniettati son capaci di provocare la formazione di ambocettori citolitici specifici, che rispettivamente sono stati denominati emolisine, leucolisine, spermatolisine, ecc. Prendiamo un esempio concreto: se si fanno ripetute iniezioni di sangue di bue ad un coniglio, il siero di questo dopo un certo tempo acquista la proprietà di sciogliere i globuli rossi di bue (emolisi), proprietà che perde allorchè venga riscaldato alla temperatura di 56 centigradi per mezz'ora, ma che riacquista con l'aggiunta di una piccola quantità di siero fresco di cavia normale. Dunque anche nel fenomeno dell'emolisi intervengono tre fattori:

1° i globuli rossi del bue (antigene);

2° un anticorpo specifico che è l'ambocettore emolitico (sostanza termostabile) capace di unirsi alle emazie di bue e di sensibilizzarle;

3° il complemento (sostanza termolabile) che non è specifico ed è capace di unirsi al complesso globuli rossi + ambocettori emolitici e di sciogliere i globuli stessi.

Ora se mescoliamo opportunamente un antigene (es. cultura di un dato germe) con il relativo ambocettore specifico e vi aggiungiamo il complemento, questo si legherà al complesso antigene + ambocettore, di modo che se dopo un certo tempo aggiungiamo anche delle emazie di bue + siero di coniglio trattato con emazie di bue, riscaldato a 56 centigradi per mezz'ora, cioè delle emazie sensibilizzate, queste non verranno disciolte, cioè non si produrrà l'emolisi, perchè gli ambocettori emolitici non hanno trovato a loro disposizione il complemento con cui unirsi, essendosi questo già legato al primo complesso antigene + ambocettori corrispondenti; per questo diciamo che il complemento *è stato deviato*. Se invece noi non avessimo aggiunto all'antigene i relativi ambocettori, allora il complemento sarebbe stato libero e sarebbe perciò stato assorbito dalle emazie sensibilizzate (emazie di bue + ambocettori emolitici); onde l'emolisi sarebbe avvenuta; diremmo allora che il complemento *non è stato deviato*.

In questo consiste la reazione di Bordet-Gengou, la quale serve non solo a ricercare l'anticorpo quando si possegga l'antigene, ma anche a ricercare lo antigene quando si possegga l'anticorpo. Facciamo il 1° caso: supponiamo di dovere ricercare se esistano ambocettori specifici nel siero di un animale immunizzato col meningococco. Prendiamo allora il siero di questo animale e lo mescoliamo in proporzioni varie con l'estratto dei corpi batterici e vi aggiungiamo una piccola quantità di siero di cavia fresco (complemento); lasciamo quindi le provette contenenti tale miscuglio in termostato a 37° per due ore e vi aggiungiamo poi emazie di bue sensibilizzate, cioè emazie di bue + ambocettore emolitico relativo (siero di coniglio immunizzato con sangue di bue). Dopo un certo tempo osserviamo; se non vi è emolisi diremo che il complemento è stato deviato; il siero cioè dell'animale conteneva anticorpi specifici, di modo che il complemento si è unito al complesso antigene (estratto dei corpi batterici) + ambocettori relativi: il complesso allora emazie di bue + ambocettori emolitici non ha trovato il complemento libero che doveva indurre l'emolisi e questa perciò non si è verificata. Se invece l'emolisi avviene, ciò vuol dire che non esistevano nel siero dell' animale ambocettori specifici perchè il complemento è rimasto libero e si è potuto unire alle emazie sensibilizzate producendo l'emolisi.

Facciamo ora il secondo caso: supponiamo cioè di andare alla ricerca dell'antigene possedendosi l'anticorpo; è quello che si è fatto in medicina legale per la ricerca di un dato sangue. Sciogliamo la macchia sospetta con una piccola quantità di soluzione fisiologica e a questa aggiungiamo poi in

varie provette una piccola quantità di siero riscaldato, prelevato da conigli immunizzati rispettivamente con siero di uomo, di bue, di pollo, ecc.; ad ogni provetta poi aggiungiamo una piccola quantità di siero fresco di cavia e mettiamo il tutto in termostato a 37° per due ore; quindi aggiungiamo in ogni provetta il complesso emolitico e dopo un certo tempo osserviamo. Ora supponiamo che l'emolisi manchi nella provetta contenente il siero di coniglio immunizzato con sangue di uomo; diremo allora che la reazione di Bordet-Gengou è positiva per il sangue dell'uomo e che la macchia conteneva pertanto tracce di sangue umano.

L'applicazione del metodo della deviazione del complemento alla pratica medico-legale nella ricerca del sangue fu raccomandata, in luogo della reazione precipitante, da Neisser e Sachs, i quali, dopo la dimostrazione fatta da Gengou con il suo metodo che non soltanto i batteri e le cellule organiche, ma anche le sostanze proteiche inoculate son capaci di provocare la formazione di anticorpi, poterono immunizzare fortemente degli animali con albumina e differenziare poi perfino delle tracce minime della medesima. Altri ricercatori come Friedberger, Uhlenhuth, Schütze poterono confermare pienamente questi risultati. Friedberger però fa notare che questa reazione, appunto per la sua estrema sensibilità, può indurre facilmente in errore potendosi essa avere anche per le minime tracce di albumina contenute nel sudore umano.

Il metodo di Bordet-Gengou è stato applicato inoltre alla ricerca di sostanze tubercolari e antitubercolari negli organismi tubercolosi (Bordet e Gengon, Wassermann e Bruck, Citron, Lüdke, Weil e Nakayama, Morgenroth e Rabinowitsch) e allo studio della immunità sifilitica. Di questa però, essendo la sifilide oggetto delle mie ricerche, parlerò in seguito più diffusamente. Lo stesso metodo è stato applicato con risultati favorevoli nel tifo e nel paratifo da Wassermann e Bruck, Leuchs e Hirschfeld, nella setticemia e peste dei suini da Citron, nel mal rossino da Nedrigailoff, per gli streptococchi (Bruck) e i gonococchi (Müller e Oppenheim, Bruck, Wannod) nel vaccino da Jobling, nella lepra da Eitner, nella tripanosomiasi da Citron, nella rabbia da Bertarelli; e con risultati negativi da Moreschi nel tifo, da Heller e Tomarkin nel vaccino e nella rabbia, da Levi Della Vida nella tripanosomiasi sperimentale, e da De Blasi nella malaria.

Altri ricercatori hanno applicato la stessa reazione allo studio della tosse convulsa, della leucemia, dei tumori maligni, ecc.; ricordo infine che Wassermann e Citron hanno dimostrato che con l'aiuto di essa anche i prodotti di demolizione dell'albumina e di altre sostanze nutritive colloidali, iniettati, son capaci di provocare la formazione di anticorpi corrispondenti.

Per quanto riguarda la sifilide, le prime ricerche si devono a Wassermann, Neisser e Bruck, i quali trattarono delle scimmie con materiale sifili-

tico di uomini o di altre scimmie e al siero ricavato da questi animali aggiunsero l'estratto di organi di feti eredosifilitici. Essi videro che in non pochi casi si aveva la deviazione del complemento, cosicchè conclusero che nel siero ricavato dalle scimmie immunizzate si trovavano anticorpi specifici per l'antigene sifilitico e che negli estratti esaminati si trovava l'antigene stesso. Un passo molto importante, che indicava ancor meglio la possibilità di una sierodiagnosi nella sifilide, fu fatto da Detre che potè dimostrare anticorpi sifilitici nel siero di un individuo affetto da lues da 15 mesi, mentre nell'essudato di faringite specifica dell'individuo medesimo potè dimostrare la presenza dell'antigene sifilitico.

Estese ricerche furono fatte da Wassermann, Neisser, Bruck e Schucht, i quali ottennero risultati favorevoli soltanto nel 19 % di casi, mentre Citron ottenne la deviazione del complemento nella maggior parte dei casi di lues manifesta.

Ottimi risultati ha avuto anche Michaelis che esaminando per es. il siero di 12 individui sifilitici ha avuto la reazione completa in 9 casi, una reazione debole in uno, negativa in due; di 26 individui presi come controllo 2 soli diedero la deviazione del complemento. Di recente Fleischmann ha sperimentato sopra 192 individui dei quali 160 certamente luetici e la reazione è stata positiva nel 73 % dei casi.

Il metodo di Bordet-Gengou trovò un'ulteriore applicazione nello studio delle affezioni parasifilitiche (paralisi progressiva e tabe dorsale). Wassermann e Plaut esaminando il liquido cerebro-spinale di 41 individui affetti da paralisi progressiva ebbero la deviazione del complemento in 32 casi in modo completo; in 4 in modo incompleto; in 5 non l'ebbero affatto: nel complesso dunque ebbero risultati positivi nell'88 % dei casi. Di 22 individui non sifilitici, presi come controllo, nessuno diede la reazione. Gli autori notarono anche che tra i paralitici che avevano dato la reazione di Bordet-Gengou, ve ne erano di quelli negli antecedenti dei quali non fu possibile rintracciare la sifilide. Wassermann e Plaut sottoposero alla ricerca degli anticorpi sifilitici anche il siero di alcuni paralitici, che compararono col liquido cerebro-spinale; ebbene essi poterono accertare che il liquido cerebro-spinale conteneva la stessa quantità di anticorpi ovvero anche maggiore del siero; mentre nel liquido stesso non poterono in nessun caso dimostrare la presenza dell'antigene sifilitico.

Queste ricerche sono state continuate in Francia da Marie e Levaditi, i quali hanno esaminato il liquido cerebro-spinale di 39 malati, che gli autori dividono in 3 categorie. Alla 1ª categoria assegnano dei casi atipici passibili della diagnosi di pseudoparalisi generale; alla 2ª i dementi paralitici veri, la cui malattia si andava evolvendo lentamente; alla 3ª dei paralitici più avanzati.

I risultati delle loro ricerche sono i seguenti:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1ª | categoria | 10 casi: | positivi | 1 | = 10 %; |
| 2ª | » | 9 » | » | 7 | = 77 %; |
| 3ª | » | 20 » | » | 19 | = 95 %. |

Sicchè dalle ricerche di Marie e Levaditi appare chiaro il rapporto diretto che passa tra la frequenza dei risultati positivi e lo stato avanzato della paralisi.

Questi autori sono venuti inoltre alla conclusione che la sifilide di per sè stessa non basta a spiegare la presenza degli anticorpi sifilitici nel liquido cefalorachidiano, ma occorrono altri fattori e in particolare modo l'esistenza di una affezione sifilitica o parasifilitica intensa e prolungata corticomeningea. Anche Wassermann e Plaut avevano opinato che, data la grande ricchezza di anticorpi sifilitici nel liquido lombare dei paralitici, la reazione di Bordet-Gengou provocata dal liquido cefalorachidiano che si prende in esame, depone per una lesione del sistema nervoso centrale o dei suoi involucri. Risultati favorevoli ebbero pure le ricerche di Morgenroth e Stertz, e di Foerster. Con questo metodo viene dunque dimostrato per la prima volta sperimentalmente il rapporto che passa tra la sifilide e la paralisi progressiva.

La reazione di Bordet-Gengou è stata applicata anche alla tabe dorsale. Così Schütze, Bruck, Marie e Levaditi poterono rinvenire ambocettori sifilitici nel liquido lombare dei tabetici in più della metà dei casi. Citron eleva la cifra dei risultati positivi all' 87 % dei casi di tabe, se si esamina non solo il liquido lombare ma anche il siero, potendosi, secondo questo autore, in non pochi casi rinvenire gli anticorpi sifilitici nel siero, mentre non si rinvengono nel liquido cefalorachidiano. In modo sfavorevole invece vien giudicata da R. Kraus la sierodiagnosi nella lues, alla quale Landsteiner e Weil negano una specificità rigorosa.

Le ricerche sierodiagnostiche sulla sifilide, pure essendo state confermate per quanto riguarda la verità del fenomeno, hanno ricevuto una spiegazione diversa dopo che vari autori, come Marie e Levaditi, Weil e Braun, Fleischmann, Michaelis, Landsteiner, Sachs, Porges e Meier, ecc., hanno dimostrato che il siero di individui sifilitici è capace di deviare il complemento anche quando sia unito ad estratti alcoolici di fegato di feti non sifilitici o di organi di animali normali, a sostanze lipoidi come la lecitina, ecc.; per conseguenza non si tratterebbe più di un legame fra un anticorpo contenuto nel siero dei sifilitici e il rispettivo antigene rappresentato dagli organi di un eredosifilitico, ma si tratterebbe piuttosto di sostanze tossiche speciali esistenti, prevalentemente secondo alcuni, esclusivamente secondo altri, nel siero dei sifilitici, le quali sostanze avrebbero una affinità speciale per alcune sostanze lipoidi.

(*Continua*).



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48

Anno XV. Roma, giugno 1908 Vol. XV-M. (fasc. 6).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

Istituto di Medicina legale della Regia Università di Modena

## Ricerche viscosimetriche sul sangue in putrefazione

Nota preventiva per il prof. CARLO FERRAI - Direttore.

Dopo le mie ricerche sulla viscosità del sangue asfittico (1) che hanno avuto da molteplici parti così concordi conferme e che rivelavano come lo studio della viscosità del sangue corpuscolato potesse dimostrare fatti e variazioni di gran lunga più interessanti che non quello della viscosità del siero, preferito dagli autori, circostanze indipendenti dalla mia volontà, e particolarmente la mancanza degli apparecchi necessari, mi costrinsero a far tacere per alquanto tempo le indagini progettate. Tolti di mezzo gli ostacoli, fra le varie ricerche che intendo compiere, una delle maggiormente interessanti mi appariva quella sulle modificazioni della viscosità del sangue in putrefazione, ed a questa per la prima mi sono accinto. I resultati fin' adesso ottenuti mi sembrano così degni di rilievo da farne oggetto di una nota preliminare.

Nel compiere le mie indagini ho creduto opportuno di studiare anche le modificazioni che col processo putrefattivo si stabiliscono nella conduttività elettrica e nella pressione osmotica del sangue corpuscolato. Le bellissime ricerche fatte sul siero dal Carrara (2), che studiò la conduttività elettrica e la pressione osmotica del siero di sangue in preda a putrefazione, indagini che hanno rivelato fatti assai importanti, rendevano ancora più giustificato questo

(1). Ferrai C. — *Ricerche viscosimetriche sul sangue asfittico.* Archivio di Fisiologia. I, pag. 492, 1904.

(2). Carrara M. — *Contributo allo studio della putrefazione del sangue (Pressione osmotica e conduttività elettrica).* Archivio per le scienze mediche. XXVI, pag. 369, 1902.

mio desiderio di coordinare alle ricerche principali sulla viscosità del sangue corpuscolato, quest'altre parallele.

Accennò qui brevemente la tecnica sperimentale usata:

Per la viscosimetria mi servivo del tubo viscosimetrico dell'Ostwald, a capillare verticale (fabbricazione Goetze). Vari autori preferiscono i tubi a capillare orizzontale: ma a dir vero il tubo dell'Ostwald per ricerche comparative serve mirabilmente, e la costanza dei risultati, a parità di condizioni di ricerca, ne è la prova più manifesta. E' soltanto necessario qui, come del resto in tutte queste delicate ricerche, esser scrupolosi nel tener presenti alcune avvertenze, fra cui principalmente l'uso di una quantità esattamente costante di liquido per ogni prova (nel mio caso 5 cmc), una agitazione accuratissima del sangue prima di ogni determinazione, un lavaggio ed asciugamento perfetto del tubo, e soprattutto l'assicurarsi che il liquido ha raggiunto nel tubo viscosimetrico esattamente la stessa temperatura del termostato.

Il termostato di cui faccio uso è un termostato ad acqua, tipo Ostwald, con due pareti opposte di cristallo, mantenuto a temperatura costante mediante un termoregolatore a toluolo ed un agitatore a doppia elica mosso da un motorino elettrico. La temperatura a cui sperimentavo era quella di 39° C. Il sangue defibrinato filtravo su lana di vetro. I resultati ottenuti indico col tempo di deflusso, senza calcolare il valore di $\eta$, poichè la molteplicità delle prove giornaliere rendeva troppo gravoso il fare anche delle precise determidi peso specifico: del resto per ricerche comparative il tempo di deflusso è un indice più che sufficientemente preciso delle variazioni di viscosità.

Per la pressione osmotica, ho ricorso alla determinazione dell'abbassamento del punto di congelazione. Ho fatto uso di un termometro di Beckmann, nuovo modello della casa Goetze (N° 61 di catalogo), modello che non saprei sufficientemente raccomandare, diviso in $\frac{1}{100}$ di grado.

La temperatura della miscela refrigerante venne sempre tenuta fra i —3 e i —4 C°, meno che nelle determinazioni con sangue molto putrefatto in cui fu necessario abbassare maggiormente la temperatura del refrigerante. L'agitazione nel tubo di congelazione veniva ottenuta mediante una trasmissione da un motorino elettrico. Lo 0° veniva determinato con acqua ridistillata, bollita.

Per la conducibilità elettrica ho fatto uso del metodo del Kohlrausch, Il vaso di resistenza era un vaso di Arrhenius, i cui elettrodi ho platinato accuratamente col metodo di Lummer e Kurlbaum. Il reostato, esattamente verificato, mi concede d'intercalare resistenze da 1 a 11110 Ohm. Mi servo di un apposito rocchetto di induzione che permette ottimamente di ottenere il rumore di ronzìo più adatto per esatte determinazioni al telefono. Per termostato ho usato un recipiente cilindrico in ferro zincato mantenuto a temperatura costante di 25° C. mediante un termoregolatore a toluolo, ed un agitatore mosso da una turbina ad acqua. I vasi e recipienti erano sempre lavati col metodo di Abegg, al vapore fluente. La capacità del vaso di Arrhenius ho determinato più volte, con una soluzione $\frac{N}{10}$ di KCl. Essa era

C = 0,1248 nel primo periodo delle mie esperienze. Essendosi per un incidente splatinati alquando gli elettrodi, ed avendoli io riplatinati, la capacità risultò allora C = 0,1193. Per ogni determinazione venivano fatte ripetute prove, intercalando resistenze diverse, secondo tecnica: ponevo una grande cura nel praticare volta volta l'agitazione del sangue nel vaso di resistenza. poichè la minima trascuranza al riguardo può esser causa di errori ragguardevoli. I resultati sono indicati in unità $Ohm^{-1}\ cm^{-1} \times 10^{-4}$

Ed ecco, riassunti, i resultati delle esperienze:

27 febbraio 1908. Da un grosso cane bianco traggo dalla giugulare, mediante ago-cannula, attraverso la cute, in condizioni di sterilità, circa 200 cmc di sangue, che defibrino accuratamente mediante sbattimento con perline di vetro, e filtro quindi su lana di vetro:

*a*) Conducibilità elettrica specifica $\varkappa$, a 25° C.

Capacità del vaso $(C) = 0{,}1248$-Resistenza media del sangue $\left(R \times \frac{a}{b}\right) = 32{,}560$.

$$\varkappa = \frac{C}{R} \times \frac{b}{a} = \frac{0{,}1248}{32{,}56} = 38{,}3 \times 10^{-4}$$

*b*) Abbassamento del punto di congelazione $\Delta$:

0° del termometro 3°,456.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sangue defibrinato . . . | 1ª determinazione 2°,860 | $\Delta$ | 0°,596 |
| | 2ª determinazione 2°,863 | $\Delta$ | 0°,593 |

Valore medio di $\Delta$ = 0°,5945;

*c*) Viscosità, a 39° C.

Si fa, come sempre in seguito, uso del tubo I° per il quale il tempo di deflusso dell'acqua ridistillata bollita è, a 39° C, 32″ 56.

Sangue defibrinato. Tempo di deflusso 2′ 43″ 52.

Alle ore 18 pongo questo sangue, racchiuso in una Erlenmeyer tappata, in termostato a 37°, dopo averlo infettato con un'ansa di acqua di conduttura.

28 febbraio 1908. Il sangue ha preso un colorito più cupo. Non si apprezza alcun odore di putrefazione. Ore 11.

*c*) Viscosità. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso: 4′ 36″ 20.

29 febbraio 1908. Il sangue ha assunto un colorito ancor più cupo: non ha odore putrefattivo.

*a*) Conducibilità elettrica, ore 10. Temp. 25° C.

$$\varkappa = 38{,}29 \times 10^{-4}$$

*b*) Abbassamento del punto di congelazione, ore 14:

$$\Delta = 0°.616$$

*c*) Viscosità. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso: 10′ 21″ 50.

1° marzo 1908. Pomeriggio. Il sangue è sempre cupo: fatto scorrere sulle pareti del recipiente vi lascia una traccia opaca, a colorazione tendente al carminio. Si apprezza un odore aromatico da incipiente putrefazione, non ancora sgradevole.

*a*) Conducibilità elettrica. Temp. 25° C.

$\varkappa = 38{,}92 \times 10^{-4}$

*b*) Abbassamento del punto di congelazione:

$\Delta = 0^{0}{,}683$

*c*) Viscosità. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso: 11′ 20″ 0.

2 marzo 1908. Pomeriggio. Sulle pareti il sangue lascia una traccia meno opaca, a colorazione carminio intensa. L'odore si è fatto alquanto sgradevole.

*a*) Conducibilità elettrica. Temp. 25°,1 C.

$\varkappa = 61{,}99 \times 10^{-4}$

*b*) Abbassamento del punto di congelazione:

$\Delta = 0^{0}{,}700$

*c*) Viscosità. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso: 5′ 25″ 60.

3 marzo 1908. Pomeriggio. L'aspetto macroscopico del sangue è simile a quello del giorno precedente. Il fetore putrefattivo è assai manifesto.

*a*) Conducibilità elettrica. Temp. 25° C.

$\varkappa = 103{,}55 \times 10^{-4}$

*b*) Abbassamento del punto di congelazione:

$\Delta + 1^{0}{,}532$

*c*) Viscosità. Tubo I°. Temp. 68°,9 C.

Tempo di deflusso: 4′ 50″ 87″.

4 marzo 1908. Pomeriggio. Il colorito del sangue si è fatto quasi nerastro: sulle pereti del vaso lascia una macchia trasparente, di color carminio quasi nero. Il fetore è assai forte.

*a*) Conducibilità elettrica. Temp. 25° C.

$\varkappa = 138{,}72 \times 10^{-4}$

*b*) Abbassamento del punto di congelazione:

$\Delta = 2^{0}{,}027$

*c*) Viscosità. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso: 4′ 19″ 13.

Da questo giorno sono costretto ad interrompere le ricerche per malattia. Però il giorno 6 viene fatta una determinazione viscosimetrica dall'assistente volontario Ragazzi.

6 marzo 1908.

*c*) Viscosità. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso: 4′ 12″ 60.

9 marzo 1908. In questo giorno riprendo le ricerche.

Il sangue appare nerastro piceo. L'odore putrefattivo è sempre forte e si è fatto viroso. In seno al liquido si sono separati dei blocchetti irregolari nerastri che vanno a fondo.

*a*) Conducibilità elettrica. Temp. 25° C

$$\varkappa = 253{,}15 \times 10^{-4}$$

*c*) Viscosità. Tubo I. Temp. 38° 9 C.

Tempo di deflusso = 4′ 10″ 37.

10 marzo 1908. — Il sangue ha lo stesso aspetto del giorno precedente. Pomeriggio:

*b*) Abbassamento del punto di congelazione $\Delta$ = 4°,308.

*c*) Viscosità. Tubo I. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso 4′ 18″ 10.

A questo punto ritenni opportuno di por termine alle determinazioni di viscosità, data la perdita di omogeneità del sangue putrefatto. Mi parve invece conveniente, visti i resultati ottenuti, di ripetere l'esperimento, saggiando con maggior frequenza le variazioni di viscosità onde determinarne più esattamente il decorso, e lasciando in disparte le determinazioni di conducibilità elettrica e di pressione osmotica su cui avevo ottenuto dati più che sufficienti nelle esperienze precedentemente elencate. In questo secondo esperimento, come può constatarsi, il processo putrefattivo si svolse con maggior rapidità.

15 marzo 1908. — Alle ore 10 faccio un salasso dalla giugulare ad un grosso cane: il sangue defibrino nel recipiente sterile in cui l'avevo raccolto; filtro su lana di vetro. Una porzione prelevo sterile e pongo in termostato Ostwald per la determinazione viscosimetrica. Il rimamente infetto con un ansa d'acqua di conduttura e pongo alle ore 11 a putrefare in termostato a 37°, in una Erlenmeyer chiusa.

Ore 11. — 1ª determinazione viscosimetrica. Sangue sterile. Tubo I. Temp. 38°, 9 C.

Tempo di deflusso = 2′ 52″ 60.

Ore 17. — 2ª determinazione viscosimetrica. Sangue infettato, *dopo* 6 *ore* di termostato. Ha assunto un colorito lievemente più scuro. Tubo I. Temperatura 39° C.

Tempo di deflusso = 2′ 58″ 57.

16 marzo 1908. — Ore 8. 3ª determinazione viscosimetrica. *Dopo ore* 21 di termostato. Il sangue ha colorito cupo. Non si apprezza nessun odore. Tubo I. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso = 5′ 45″ 0.

Ore 16. — 4ª determinazione viscosimetrica. *Dopo ore* 29 di termostato. Si comincia ad apprezzare un lieve odore aromatico, non ancora sgradevole. Tubo I. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso = 12′ 33″ 20.

Ore 18 ½. — 5ª determinazione viscosimetrica. *Dopo ore* 31 ½ di termostato. Tubo I. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso = 12′ 46″ 0.

17 marzo 1908. — Ore 9 ½. 6ª determinazione viscosimetrica. *Dopo ore* 46 ½ di termostato. Il sangue è di un rosso assai cupo. Sulle pareti del recipiente lascia una traccia opaca, a colorazione lievemente carminata. L'odore si è fatto leggermente sgradevole. Tubo I. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso = 13′ 47″ 80.

Ore 17 ½. — 7ª determinazione viscosimetrica. *Dopo ore* 54 ½ di termostato. L'odore putrefattivo si è manifestato, senza però essere molto sgradevole ed intenso. Tubo I. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso = 10′ 44″ 80.

18 marzo 1908. — Ore 14. 8ª determinazione. *Dopo ore* 75 di termostato. Deciso e marcato odore putrefattivo. E' assai più scuro, nerastro. Sul recipiente lascia una traccia quasi trasparente, decisamente di color carminio. Tubo I. Temp. 38°, 9 C.

Tempo di deflusso = 6′ 35″ 0.

19 marzo 1908. — Ore 10 ½. 9ª determinazione viscosimetrica. *Dopo ore* 95 ½ di termostato. In seno al sangue putrefatto si sono separati dei blocchetti nerastri, depositantisi al fondo. Tubo I. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso = 3′ 45″ 20.

20 marzo 1908. — Ore 17 ½. 10ª determinazione viscosimetrica. *Dopo ore* 126 ½ di termostato. I blocchetti nerastri sono più abbondanti e costituiscono uno strato al fondo del recipiente. Tubo I. Temp. 39° C.

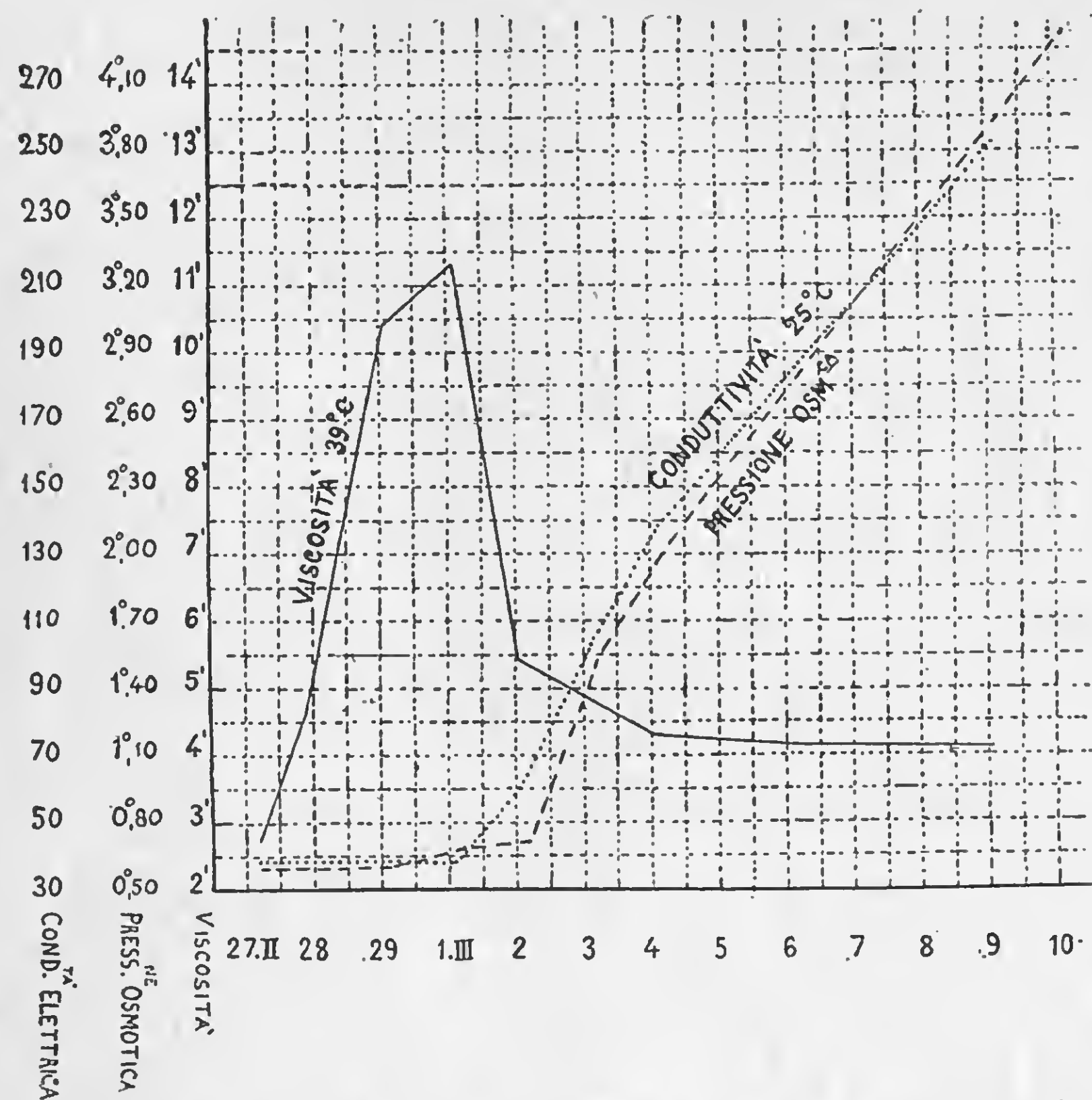
Tempo di deflusso = 3′ 45″ 20.

Date le condizioni del sangue era fuor di luogo fare ulteriori determinazioni viscosimetriche.

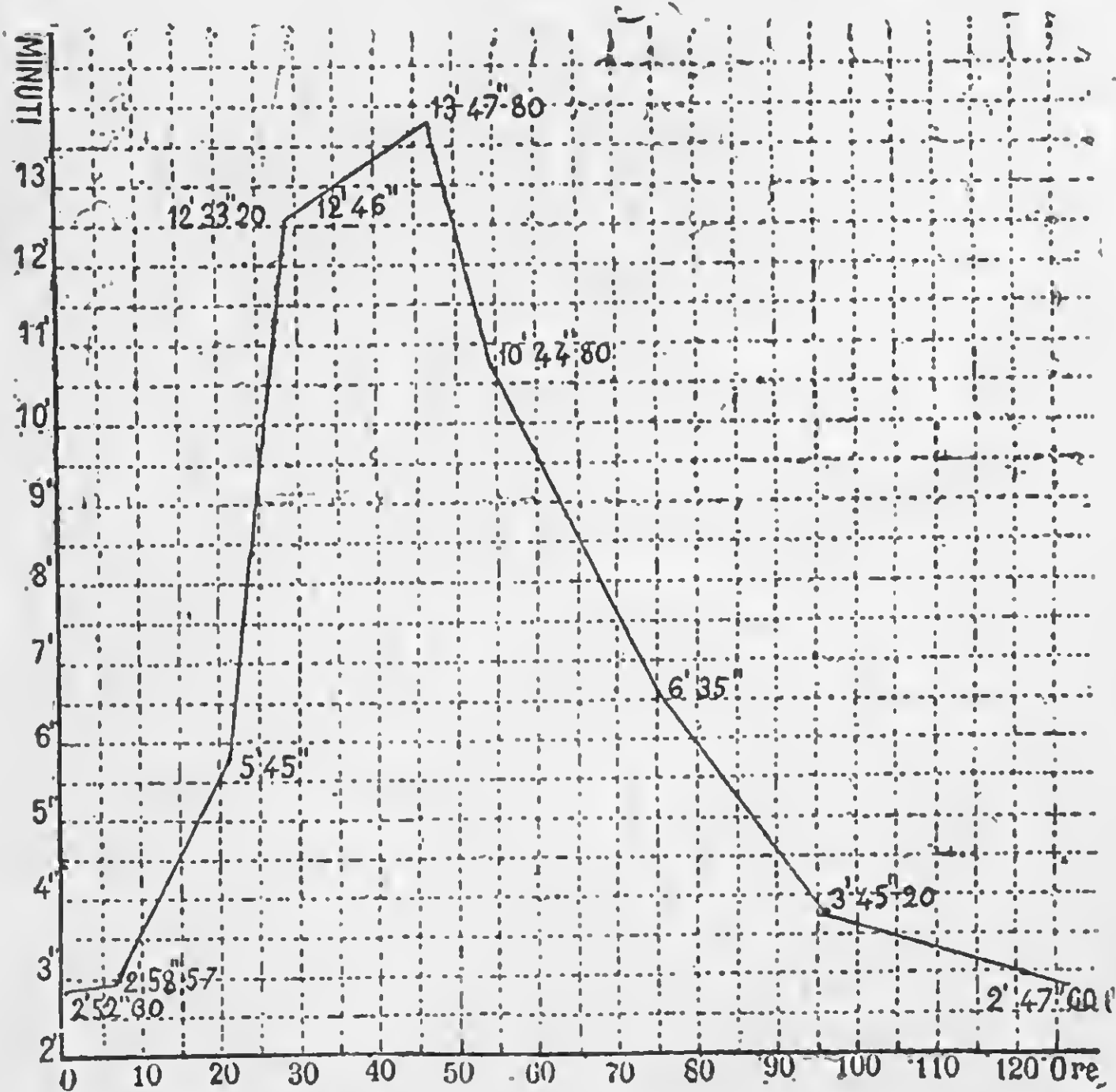
Riepilogando le due serie d'esperimenti abbiamo:

I. — *Modificazioni della conduttività elettrica, della pressione osmotica, della viscosità del sangue defibrinato in putrefazione* (*37° C.*).

| | Conduttività elettrica specifica a 25° (espressa in Ohm$^{-1}$ cm$^{-1}$ $\times 10^{-4}$) | Pressione osmotica (espressa dall'abbassamento del punto di congelazione) | Viscosità a 39° (espressa dal tempo di deflusso) |
|---|---|---|---|
| 27 Febbraio (sangue sterile) . . . . | 38, 3 | 0°, 594 | 2′43″52 |
| 28 » (sangue in putrefazione). | .. | .. | 4′36″20 |
| 29 » ( » » ). | 38, 29 | 0°, 616 | 10′21″50 |
| 1 Marzo ( » » ). | 38, 92 | 0°, 683 | 11′20″0 |
| 2 » ( » » ). | 61, 99 | 0°, 700 | 5′25″60 |
| 3 » ( » » ). | 103, 55 | 1°, 532 | 4′50″87 |
| 4 » ( » » ). | 138, 72 | 2°, 027 | 4′19″13 |
| 6 » ( » » ). | .. | .. | 4′12″60 |
| 9 » ( » » ). | 253, 15 | .. | 4′10″37 |
| 10 » ( » » ). | .. | 4°, 308 | 4′18″10 |

(d)

Tav. I. Modificazioni della conduttività elettrica specifica (espressa in unità Ohm $^{-1}$ cm $^{-1}$ $\times$ $10^{-4}$), della pressione osmotica (espressa dall'abbass. del punto di congelazione), della viscosità (espressa dal tempo di deflusso) del sangue defibrinato in putrefazione.

## II° — *Modificazioni della viscosità del sangue defibrinato in putrefazione, saggiata a brevi intervalli. — Tubo I° - Temp. 39° C.*

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1° | 15. III. Ore 11 (sangue sterile) | | | | . . . . . . . . . . . . . | Tempo di deflusso | 2′52″60 |
| 2° | Dopo ore | 6 | di termostato e d'inquinamento | | . . . . | id. | 2′58″57 |
| 3° | Id. | 21 | id. | id. | . . . . | id. | 5′45″0 |
| 4° | Id. | 29 | id. | id. | . . . . | id. | 12′33″20 |
| 5° | Id. | 31 ½ | id. | id. | . . . . | id. | 12′46″0 |
| 6° | Id. | 46 ½ | id. | id. | . . . . | id. | 13′47″80 |
| 7° | Id. | 54 ½ | id. | id. | . . . . | id. | 10′44″80 |
| 8° | Id. | 75 | id. | id. | . . . . | id. | 6′35″0 |
| 9° | Id. | 95 ½ | id. | id. | . . . . | id. | 3′45″20 |
| 10° | Id. | 126 ½ | id. | id. | . . . . | id. | 2′47″60 |

Tav. II. Modificazioni della viscosità del sangue defibrinato in putrefazione, saggiata a brevi intervalli (39° C).

Le due serie di esperienze ho creduto opportuno di dimostrare graficamente, mediante curve, nelle due Tavole I e II che dànno un'idea assai esatta dello svolgimento del fenomeno.

Dalle tabelle e dalle curve appare in modo evidente che nel sangue corpuscolato, appena s'inizia la putrefazione, si stabilisce un aumento enorme della viscosità, tale che il tempo di deflusso può divenire quasi quintuplo di quello originario dello stesso sangue fresco, sterile. Non v'ha chi non veda di quanto rilievo sia tale fenomeno, il quale non è espressione di profondi mutamenti della costituzione morfologica o chimica del sangue, e che anzi ha il suo termine quando i detti mutamenti si fanno manifesti, sia per i caratteri macroscopici e microscopici del sangue, sia per le variazioni della conduttività elettrica e della pressione osmotica.

Infatti le mie esperienze dimostrano che la conduttività elettrica e la pressione osmotica seguono nel sangue defibrinato in putrefazione variazioni affatto simili a quelle riscontrate dal Carrara nel siero di sangue. Poichè il $\Delta$ del sangue è di ben poco diverso da quello del siero rispettivo, le variazioni di $\Delta$ pel sangue si uniformano, quasi identificandosi, a quelle dimostrate nel siero. Per la conducibilità elettrica le cose procedono un pò diverse: essa nel sangue è d'assai minore che non nel siero: il sangue dell'esperienza I$^a$ presentava una conducibilità espressa da $38,3 \times 10^{-4}$, mentre che la conducibilità specifica del siero dello stesso sangue era $130,0 \times 10^{-4}$. Per modo che anche quando la putrefazione è avanzata, la conducibilità elettrica specifica del sangue, pur aumentando, si mantiene inferiore a quella del siero: ed è soltanto in periodi ancor più progrediti (nelle mie esperienze dopo 6 giorni a 37$^0$ C), che essa uguaglia quel valore, per sorpassarlo rapidamente e di gran lunga in seguito.

A parte questa diversità, e a parte il fatto che nelle mie esperienze il fenomeno si è svolto con rapidità assai maggiore per la temperatura più elevata a cui il sangue era sottoposto (l'ascensione della curva della pressione osmotica e della conduttività elettrica comincia nelle esperienze di Carrara sul siero [25° C] dopo circa 15 giorni, e nelle mie sul sangue [37$^0$ C], dopo solo 3 o 4), esso nelle sue linee generali si è presentato identico. Esiste un periodo in cui tanto il sangue quanto il siero, pur essendo inquinati, pur essendo in preda a processi putrefattivi, non modificano, almeno sensibilmente, la loro pressione osmotica e la loro conduttività elettrica specifica. I fenomeni proteolitici e disgregativi che sono causa di quelle profonde variazioni, di quell'enorme aumento dell'una e dell'altra, non si producono dunque coll'iniziarsi della putrefazione, ma solo in periodo alquanto progredito di essa, quando i caratteri organolettici ne sono pienamente sviluppati.

Un decorso del tutto diverso ha la modificazione della viscosità. Anzitutto se essa pure aumenta, come la pressione osmotica e la conduttività elettrica, il suo aumento, a differenza di quest' ultime, non è indefinito, ma decade prontamente. In secondo luogo, e specialmente, l'alterazione della viscosità è un fenomeno assai precoce. Già dopo poche ore, quando ancora nulla

ALIMENTO MELLIN'S

VUOL DIRE

FORZA · ROBUSTEZZA · VIGORE · ENERGIA · CERVELLO · NERVI · OSSA · MUSCOLI

**Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.**

**VITTORIO EMANUELE III** — Re d'Italia

**GUGLIELMO II** — Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

# MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

## è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

**MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.**

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

*Berlino, 14 aprile 1903.*

**..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.**

**Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.**

Suggello Imperiale

## I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

# il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

## Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

**Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma**

*estratto dal suo libro* **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

*La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.*

**Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO**

Agente della **Mellin's Food Ltd** in Italia

Una metà della grandezza naturale.

G. Mellin

ESPORTAZIONE

MARCA DI FABBRICA

ORA ET LABORA

MELLIN'S FOOD

(ALIMENTO MELLIN)

per BAMBINI.

BOTTIGLIA PICCOLA

PREZZO L. 2.

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25.** Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

rivela all'olfatto ed all'occhio, salvo un oscuramento del colorito, le alterazioni del sangue, questo si fa più vischioso, e la viscosità aumenta con rapidità eccezionale, che è ottimamente espressa dalle curve che ho costruito. Il fenomeno, raggiunto il suo acme in un momento in cui le alterazioni putrefattive sono appena iniziate, ed in cui, si noti, nè pressione osmotica nè conduttività elettrica specifica hanno subìto variazioni apprezzabili, decade prontamente, con quasi altrettanta rapidità, coll'intensificarsi delle alterazioni putrefattive. E' in questo momento, come ci rivela l'esame microscopico, che si svolgono i più intensi fenomeni di ematolisi. Ed è mentre che la viscosità rapidamente decade, quando essa è ritornata quasi a quella originaria, che cominciano a farsi rilevanti le variazioni della pressione osmotica e della conduttività elettrica, e che l'ascesa delle curve che le esprimono si fa nettamente manifesta.

Le curve della Tav. I sono assai dimostrative al riguardo.

Sulle più precise e minute particolarità di questo decorso della viscosità nel sangue putrefatto sto compiendo ulteriori ricerche: ma credo opportuno di riferirne fin d'ora alcuna che serve a meglio lumeggiare il fenomeno.

Importava anzitutto verificare quale fosse il comportamento del siero di sangue: praticai la seguente esperienza:

28 marzo. Siero di sangue di agnello: limpido: lievissimamente colorato da emoglobina, sterile.

La conduttività elettrica specifica di questo siero è: $\varkappa^{25°} = 132,3 \times 10^{-4}$.

L'abbassamento del punto di congelazione è: $\Delta = 0°,602$.

La viscosità: Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso = 42″ 20.

Infetto questo siero con un'ansa di acqua di conduttura e pongo in termostato a 37° C alle ore 18.

29 marzo. Ore 10. Il siero è sempre quasi limpido, ma un po' più opalescente: il colorito è divenuto giallo cupo. Si apprezza un lieve odore aromatico. Preparati in goccia pendente e preparati colorati dimostrano la presenza di scarsi microrganismi. Non filtro.

2ª determinazione viscosimetrica. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso 42'' 20.

30 Marzo. Ore 10. Il siero si è fatto alquanto torbo, nel suo seno si è separato qualche minutissimo fiocchetto. Il colorito è divenuto giallo verdastro sporco. L'odore è putrefattivo, ma non ancora molto sgradevole. L'esame microscopico permette di riscontrare numerosissimi microrganismi. Filtro due volte su lana di vetro.

3ª determinazione viscosimetrica. Tubo I°. Temp. 39° C.

Tempo di deflusso 42'' 50

Dello stesso siero determino:

Conducibilità elettrica: $\varkappa^{25°} = 132,6 \times 10^{-4}$.

Abbassamento del punto di congelazione: $\Delta = 0°,610$.

Una tale esperienza dimostra con chiarezza che la viscosità del siero di sangue, all'inizio del processo putrefattivo, quando la conducibilità elettrica specifica e la pressione osmotica non hanno ancora subìto modificazioni degne di nota, non subisce alterazione di rilievo: che quindi il fenomeno dell'aumento putrefattivo di viscosità è proprio del sangue corpuscolato.

Altre due esperienze ho fatto con sangue laccato:

*A*). 15 marzo 1908. — Di sangue fresco di cane, defibrinato, prendo 8 parti, di acqua distillata sterilizzata 12 parti. Quando il sangue è interamente laccato, ne determino la viscosità, servendomi di un tubo viscosimetrico a capillare di calibro assai ristretto: Tubo II. Temperatura 39° C.

Tempo di deflusso = 8′ 3″ 40.

Questo sangue pongo in termostato a 37° alle ore 18, dopo averlo inquinato con un'ansa di acqua di conduttura.

16 marzo. — Lo stesso sangue laccato, ha assunto un colorito cupo, tendente al cioccolato. Si apprezza un lievissimo odore putrefattivo. Ore 11. Tubo II. Temperatura 39° C.

Tempo di deflusso = 7′ 47″ 20.

*B*). 2 aprile. — Saggio la viscosità di sangue defibrinato di bue, sterile. Tubo I. Temperatura 39° C.

Tempo di deflusso = 2′ 41″ 20.

Lo stesso sangue rendo laccato mediante tre congelazioni e disgelazioni successive (a — 10°): ne saggio nuovamente la viscosità. Tubo I. Temperatura 39° C.

Tempo di deflusso: 3′ 27″ 20.

Alle ore 18 pongo questo sangue laccato in termostato a 37° dopo averlo inquinato con un'ansa di acqua di conduttura.

3 aprile, ore 10. — Il sangue si è fatto di colorito assai più cupo, ma sempre carminio: è limpido, ed ha un odore putrefattivo poco manifesto. Tubo I. Temperatura 39° C.

Tempo di deflusso = 3′ 14″ 33.

Queste due esperienze, mentre lasciano intravedere alcune particolarità di comportamento della viscosità del sangue laccato che devono essere studiate come meritano, dànno tuttavia la prova che nel sangue laccato, sia per diluizione che per congelamento, non si produce affatto, in seguito alla putrefazione, il fenomeno che si osserva nel sangue defibrinato in cui l'emoglobina non ha abbandonato gli stromi corpuscolari.

Riassumendo i risultati finora ottenuti colle mie ricerche, posso dire:

1° La viscosità del sangue defibrinato, brevissimo tempo dopo ch'esso fu inquinato e posto in termostato (7 o 8 ore a 37° C), presenta un aumento che con rapidissima ascesa si fa grandissimo, sino a costituire una viscosità quadrupla o quintupla di quella originaria. Dopo essere per breve tempo rimasto ad un massimo, l'aumento decade con quasi altrettanta rapidità, fino a raggiungere presso a poco il grado iniziale.

2° L'enorme aumento della viscosità si produce nel periodo affatto iniziale della putrefazione, prima che se ne apprezzino i caratteri organolettici, e prima che si verifichino fenomeni emolitici: coll'iniziarsi ed accentuarsi di questi caratteri e fenomeni coincide la brusca discesa della curva della viscosità.

3° La conduttività elettrica specifica e la pressione osmotica del sangue defibrinato sottomesso alla putrefazione, subiscono le stesse variazioni che nel siero pure in putrefazione: rimangono cioè pressochè invariate nel periodo iniziale della putrefazione e crescono poi con una rapidissima ascesa a multipli del valore iniziale, appena i fenomeni putrefattivi si fanno accentuati.

4° Il fenomeno dell'aumento della viscosità si svolge quindi e si esaurisce quasi interamente prima che si facciano manifeste le variazioni della pressione osmotica e della conduttività elettrica specifica.

5° Il fenomeno dell'aumento della viscosità non si verifica nel siero di sangue sottoposto a putrefazione, come pure nel sangue laccato, sia per aggiunta d'acqua, sia per congelazioni e disgelazioni successive.

---

## II.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. L. CONCETTI

# *Tossicità urinaria e fecale e putrefazione intestinale in bambini nutriti con alimenti ricchi di albumina*

per il dott. ANTONINO LONGO, aiuto-preparatore

Confortato dai risultati ottenuti in alcune mie precedenti ricerche (1), intese a stabilire l'influenza, che spiegano la dieta lattea e le diete a base di varie farine alimentari sulla tossicità fecale ed urinaria e sulla putrefazione intestinale dei bambini ad esse sottoposti, ho voluto rivolgere la mia attenzione anche su alimenti più complessi che non siano quelli per lo innanzi sperimentati. Sopra tutto, la mia attenzione fu attirata dagli alimenti aventi un elevato tasso albuminoideo. Com'è noto, sono gli albuminoidi le sostanze che, introdotte nel tubo digerente, dànno luogo alla produzione della maggior quantità di sostanze tossiche. Tal fatto, oltre ad essere già assodato, in base a numerose osservazioni cliniche (le quali concordemente ci dicono che è sopra tutto l'alimentazione a base di albuminoidi quella che offre il maggior contingente alle autointossicazioni), trova una spiegazione soddisfacente nelle nostre cognizioni sulla genesi dei veleni intestinali. Noi sappiamo infatti, che un contenuto intestinale molto ricco di albuminoidi offre le migliori

(1) LONGO. Rivista di clinica pediatrica, fasc. IX, settembre 1907, pag 681-747.

(11

condizioni di sviluppo alla flora intestinale; e che, dall'altro canto, questa, in un terreno ricco di sostanze proteiche, elabora dei prodotti molto più tossici, che non in terreni che di sostanze proteiche siano del tutto o quasi privi.

L'importanza degli albuminoidi nelle autointossicazioni, oltre che dall'osservazione clinica e delle considerazioni suesposte, risulta anche abbastanza chiara dai risultati delle mie ricerche già dianzi accennate.

Se noi infatti guardiamo la tossicità dell'urina e delle feci nelle varie diete, e la quantità di sostanze proteiche che con quelle diete veniva ingerita dai piccoli soggetti, si vedranno le cifre relative andare quasi di pari passo.

Massima era infatti la tossicità urinaria e fecale durante la dieta lattea, con la quale i bambini ingerivano giornalmente circa 51 grammi di albumina, media, quando con le diete a base di Mellin's Food e Kufeke, ne ingerivano dai 12 ai 16 grammi *pro die*, e nulla, o quasi, durante le diete a base di tapioca e di fosfatina, con le quali la loro nutrizione era del tutto priva o quasi di sostanze proteiche.

Data l'enorme importanza che hanno gli albuminoidi nella genesi delle autointossicazioni intestinali, non ho creduto inutile ricercare la quantità di materiale tossico che si produce nell'intestino di bambini alimentati con uno qualunque degli alimenti più comunemente in uso, e che posseggono un alto contenuto in sostanze proteiche.

La prima questione che mi son proposto di studiare, è stata quella relativa all'influenza che la varia natura (vegetale od animale) delle sostanze proteiche può esercitare sulla tossicità urinaria e fecale e sulla putrefazione intestinale in bambini con esse alimentati. In secondo luogo ho voluto poi ricercare come si comportino e la tossicità urinaria e fecale, e la putrefazione intestinale di fronte ai vari alimenti di origine animale.

La questione, per quel che riguarda l'influenza dell'albumina vegetale ed animale sulla putrefazione intestinale, non è nuova: è stata anzi lungamente dibattuta, e le conclusioni, alle quali i vari esperimentatori sono arrivati, son tutt'altro che concordi.

Credo inutile accennare anche di volo ai principali lavori in proposito, avendone fatto un cenno anche abbastanza ampio nella nota antecedente. Qui, perciò, mi limito a notare come mentre Munk tende ad ammettere che la dieta vegetale aumenti i processi putrefattivi dell'intestino, secondo Bienstock e Kraus essa non li influenzerebbe affatto, mentre secondo Ortweiler, Müller ed Albu essi si conterrebbero entro limiti bassissimi.

Per quante ricerche poi io abbia fatto, non mi fu dato di rintracciare alcun lavoro riguardante l'influenza delle albumine vegetali ed animali sulla tossicità urinaria e fecale. Come tipo di alimentazione vegetale ricca di albumina, son ricorso alle leguminose Liebe, che, com'è noto, sono altrettanto ricche di albumina vegetale, quanto lo è la carne di albumina animale. Di alimenti animali, ho voluto esaminare i tre tipi più comunemente in uso: latte, uova e carne, tanto più che le rispettive albumine, non solo variano moltissimo per la loro digeribilità, assorbibilità, assimilabilità e valore nutritivo, ma eziandio perchè pare ch'esse siano tutt'altro che identiche anche per la loro composizione chimica.

Sarebbe stato impossibile adibire alle mie ricerche bambini al disotto di 2 anni di età, giacchè è risaputo che la carne, prima di quell'età, è difficilmente digerita ed assimilata, e può essere causa non lieve di autointossicazioni piuttosto gravi;

l'ideale quindi sarebbe stato quello di condurre gli esperimenti in bambini dal 2° al 3° anno di età. Mio malgrado, però, sono stato costretto a contentarmi di soggetti più grandicelli, essendomi stato impossibile avere a mia disposizione bambini di quell'età, che si potessero considerare del tutto sani. Con bambini alquanto grandicelli, si aveva il vantaggio di una maggiore facilità nella raccolta delle urine e delle feci, e di poter aumentare di molto la quantità di uova e carne da somministrarsi nelle 24 ore.

Per quel che riguarda la somministrazione dei vari alimenti che si volevano sperimentare, due vie si presentavano: o fare un'alimentazione esclusiva con questi alimenti, così come avevo fatto nelle prime ricerche, od aggiungerli in determinata quantità al vitto giornaliero. La prima via fu senz'altro da me scartata, giacchè, se non era difficile alimentare i bambini esclusivamente con latte e con le leguminose Liebe, ben difficile sarebbe stato mantenerli ad una dieta fatta esclusivamente a base di uova, e, peggio ancora, di carne; si avrebbero avuto per effetto delle turbe più o meno gravi a carico del tubo digerente, che non avrebbero permesso di continuare gli esperimenti, ed avrebbero falsato fortemente i risultati di questi. Ho preferito quindi seguire il secondo dei metodi suesposti, sostituire, cioè, al latte che ordinariamente nel vitto ordinario veniva somministrato ai bambini, ora le uova, ora la carne, ora, infine, le leguminose.

Il vitto dei miei piccoli soggetti era generalmente così regolato: a colazione pane e latte; a pranzo una minestrina in brodo molto tenue ed una pietanzina composta di due supplì di riso e due pezzetti di pane fritto dorato; merenda e cena identiche rispettivamente alla colazione ed al pranzo.

Durante gli esperimenti il vitto veniva regolato nel modo seguente:

*Periodo del latte.* — Vitto come sopra, di latte ne venivano somministrati gr. 500 tra la colazione e la merenda.

*Uova.* — Alle minestrine veniva aggiunto un tuorlo d'ovo; a colazione ed a merenda, invece del latte si dava un uovo, ed un altro uovo veniva aggiunto al pranzo insieme al fritto.

*Carne.* — A colazione ed a merenda il latte veniva sostituito con 50 grammi di carne per volta.

*Leguminose.* — Nei medesimi pasti invece di latte, si somministravano minestrine allestite ognuna con 40 grammi di leguminose Liebe.

Dalla tabella che segue è facile vedere la quantità di principî che venivano somministrati ai miei piccoli soggetti insieme al vitto ordinario, che si può considerare come una quantità costante:

| | Acqua | Albumina | Grasso | Idrati di carbonio | Sali |
|---|---|---|---|---|---|
| Latte: gr. 500 | 437.15 | 17.05 | 18.05 | 24.05 | 3.55 |
| Carne: gr. 100 | 76.30 | 20.50 | 1.08 | .. | .. |
| Uova: 3 intere e 2 tuorli | 86.83 | 18.55 | 20.32 | .. | 1.26 |
| Farine di leguminose Liebe: gr. 80 | 1.96 | 19.24 | 1.52 | 54.20 | 3.04 |

Com'era facile prevedere, data la notevole differenza nella composizione chimica dei vari alimenti, volendo somministrare una quantità quasi costante di albuminoidi, doveva necessariamente aversi una forte oscillazione nella quantità degli altri principî alimentari.

Così vediamo l'acqua da 437 gr., quanta ne veniva somministrata con i 500 cmc. di latte, scendere sino a meno di 90-80 gr., quanto ne contengono le uova e la carne. Questa la riscontriamo assolutamente o quasi priva di grasso e di idrati di carbonio; nelle uova fanno assolutamente difetto questi ultimi, e nelle leguminose Liebe, si trova appena traccia di grasso. Come si vede, sono delle deficienze, alle quali non è difficile, fino ad un certo punto, il porre riparo. A tal fine, durante il periodo della carne e delle uova, ai miei bambini veniva somministrata come bevanda circa 400 cmc. di una soluzione di lattosio al 6 per cento, e nelle minestrine di leguminose venivano impiegati dai 400 ai 500 cmc. di acqua : così veniva ad esser colmato il difetto di acqua e di idrati di carbonio, presentato dagli alimenti suddetti di fronte al latte. Altrettanto agevole riusciva il colmare le deficienze di grassi, che presentavano la carne e le leguminose, somministrando queste e quella addizionate con 25-30 gr. di burro fresco.

Con queste precauzioni, ai bambini venivano somministrati alimenti aventi una composizione grossolanamente costante, almeno dal punto di vista quantitativo. Vero è bensì che i 20 gr. di grassi che i bambini ingerivano con le uova avevano una composizione chimica differente dei 18 gr. che venivano somministrati col latte, vero è altresì che l'amido, che i bambini ingerivano con le leguminose, non trova il suo corrispondente esatto nelle altre diete, ma queste obbiezioni, che avrebbero un valore non indifferente se si fosse trattato di ricerche sul ricambio materiale, ne hanno ben poco nel caso nostro: per lo scopo prefissomi è più che sufficiente la correzione da me fatta alle varie diete con l'aggiunta dei principî di cui difettavano. Non mi son curato affatto poi di correggere la differenza in sostanze amilacee tra le farine di leguminose e gli altri alimenti, perchè già i bambini col loro vitto quotidiano ne ingerivano una tale quantità che pochi grammi in più od in meno non avrebbero potuto sensibilmente influire sulla quantità di materiale tossico circolante nell'organismo dei miei piccoli soggetti.

Credo del tutto inutile esporre qui i criteri che mi condussero a ricorrere al metodo del Bouchard per avere un indice almeno approssimativo delle oscillazioni che col passaggio alle varie diete subisce la quantità del materiale tossico, che dal tubo digerente invade l'organismo infantile, avendoli, e molto diffusamente, esposti nel mio precedente lavoro. Come in quelle ricerche, anche qui mi son preoccupato di ricercare la tossicità delle urine e delle feci, e la intensità della putrefazione intestinale (quest'ultima, desunta dalla quantità di eteri solforici emessi con le urine) nei bambini sottoposti alle varie diete.

Nella mia antecedente comunicazione ho messo in rilievo le varie obbiezioni che a tali ricerche sono state mosse, ed ho dimostrato quanta poca consistenza esse abbiano, specialmente quando si tratta di ricerche comparative, e non di ricerche cui debba essere attribuito un valore assoluto. Non potei fare a meno però di notare la gravezza dell'obbiezione del Durante, il quale giustamente notava come la

tossicità fecale non si può ritenere come indice dell'intossicazione che subisce l'organismo, perchè essa ci dà solo la misura della quantità di sostanze tossiche eliminate, ma non di quelle prodottesi veramente nel tubo gastro-intestinale, dove avvengono fenomeni di assorbimento e di trasformazione per opera degli organi a ciò deputati e della flora batterica. Come già facevo notare, l'obbiezione del Durante riceve un valido appoggio dalle esperienze del Roger. Questi avrebbe notato che la tossicità del contenuto intestinale è diversa nei vari segmenti del tubo digerente: quasi nulla nello stomaco, si fa elevatissima nel tenue, per ridiscendere a cifre relativamente molto basse nel crasso. Giustamente c'è quindi da domandarsi quale importanza possa attribuirsi allo studio della tossicità fecale, quando corre tanta differenza tra la tossicità del contenuto del crasso e quella del tenue, dove più attivi fervono i processi digestivi, e più intensi sono i fenomeni di assorbimento.

Ma se da un canto la tossicità del contenuto del crasso è ben lontana dal rappresentare la quantità di sostanze tossiche che si formano nel tubo digerente, dall'altro canto però anche dalle esperienze di Roger, si deduce che essa segue, quantunque non molto fedelmente, le oscillazioni della tossicità del contenuto del tenue.

I risultati del Roger però non credo che si possano considerare come definitivi. In primo luogo il numero delle esperienze non è tale quale richiederebbero e l'inresse dell'argomento, e la natura stessa delle ricerche, che dovrebbero essere eseguite su larga scala, se se ne vogliono dedurre conclusioni attendibili. A ciò si aggiunga che dalla esposizione del Roger non risulta chiaramente se il contenuto del tenue e del crasso fu esaminato negli stessi soggetti, o in soggetti differenti, nel qual caso esse per il caso nostro avrebbero un interesse molto relativo. Nelle citate ricerche infine non è detto se le varie diete cui venivano assoggettati i cani provocavano stipsi o diarrea, ed ognuno comprende quanto valore abbia un dato siffatto. Infatti, se effettivamente il contenuto intestinale, man mano che attraversa il tubo digerente, perde parte della sua tossicità, è evidente, che quanto più lentamente si compirà tale traversata, tanto più sensibile sarà la diminuzione di tossicità, e viceversa.

Per tutto questo insieme di fatti non ho creduto inutile di ripigliare lo studio della quistione ripetendo gli esperimenti del Roger.

Come animali da esperimento ho preferito i cani, i quali, oltre a fornire una discreta quantità di contenuto intestinale, meglio dei conigli si prestano ai cambiamenti di dieta. Essi in un primo periodo venivano sottoposti ad un digiuno assoluto della durata di 48 ore, nel qual tempo non ingerivano che acqua. Talora in questo periodo si aveva qualche scarica abbondante, per lo più però bisognava ricorrere ad abbondanti clisteri di acqua ed olio, a fine di sbarazzar completamente l'intestino dai residui dei pasti antecedenti. La mattina e la sera del 3° giorno e la mattina del 4° veniva somministrato un pasto copioso (½ kgr. di carne o una scodella di pane e latte); ed 8 ore circa dopo l'ultimo pasto il cane veniva sacrificato. Se ne isolavano quindi il tenue ed il crasso (1), ed il loro contenuto, diluito con il quadru-

(1) Ho preferito lo studio della tossicità del contenuto del crasso a quello delle feci

plo del proprio peso di soluzione fisiologica, si metteva a filtrare nel vuoto, alla temperatura di 8°-10° C.; la filtrazione veniva protratta fino a secchezza del residuo. Del filtrato se ne dosava la tossicità seguendo il metodo già descritto nel lavoro antecedente.

Negli specchietti che seguono si trovano compendiati i risultati di tali ricerche. Il valore dell'enterotossia è stato calcolato in centimetri cubidi estratto, anzi chè in grammi di contenuto intestinale, o meglio ancora di sostanza secca, come sarebbe stato preferibile. A ciò sono stato indotto soprattutto dall'aver notato come le variazioni nel residuo secco del contenuto del tenue e del crasso col variar delle diete veniva a subire solo lievi oscillazioni. Quello del primo oscillò infatti sempre tra i gr. 18,25 e 24,30 % e quello del secondo tra i 34,42 e 38,97 %. Il riportare quindi il valore dell'enterotossia al residuo secco, avrebbe reso bensì più evidente la differenza tra la tossicità del contenuto del tenue e quella del crasso, ma non avrebbe portato sensibili modificazioni nelle oscillazioni, che tale differenza subisce con il variar di dieta. Non migliori risultati si avrebbero avuto calcolando l'enterotossia in gr. di contenuto intestinale.

Oltre l'enterotossia, nei quadri che seguono per comodità di calcolo si trova esposta la tossicità del contenuto del crasso supponendo uguale ad 1 la tossicità del contenuto del tenue. Tale valore ho chiamato *tossicità relativa* del contenuto del crasso.

Nelle medie dei risultati ottenuti con l'alimentazione di pane e latte non si è tenuto conto dei risultati dell'esperimento n. XII, risultati isolati, come si vede, e di cui è difficile dare una interpretazione soddisfacente. Forse a determinarli non fu estraneo in parte il fatto che quel cane presentò lieve diarrea, mentre di tutti gli altri nessuno dopo iniziata l'alimentazione ebbe alcuna scarica.

A) *Cani sottoposti a dieta carnea.*

| | Enterotossia del tenue | Enterotossia del crasso | Tossicità relativa del contenuto del crasso |
|---|---|---|---|
| I. . . . . . . . | cmc. 23.22 | cmc. 101.04 | = 0.22 |
| II. . . . . . . . | » 24.00 | » 110.90 | = 0.21 |
| III. . . . . . . . | » 52.27 | » 140.90 | = 0.37 |
| IV. . . . . . . . | » 21.97 | » 110.00 | = 0.20 |
| V. . . . . . . . | » 20.00 | » 188.00 | = 0.10 |
| VI. . . . . . . . | » 30.00 | » 142.00 | = 0.21 |
| VII. . . . . . . . | » 9.88 | » 18.94 | = 0.52 |
| VIII. . . . . . . . | » 32.00 | » 101.00 | = 0.31 |
| IX. . . . . . . . | » 20.25 | » 58.11 | = 0.34 |
| X. . . . . . . . | » 29.32 | » 71.51 | = 0.41 |
| IX. . . . . . . . | » 18.25 | » 76.00 | = 0.24 |
| Media . . . | cmc. **25.83** | cmc. **101.66** | = **0.27** |

non solo per maggior comodità di presa del materiale, ma soprattutto perchè in tal guisa venivo a regolare io stesso la durata del soggiorno delle feci nel crasso, durata che si poteva considerare costante. Del resto sia le feci che il contenuto del crasso, non solo per i loro caratteri fisicochimici, ma eziandio per la loro tossicità non presentano differenze apprezzabili.

B) *Cani alimentati con pane e latte.*

| | Enterotossia del tenue | Enterotossia del crasso | Tossicità relativa del contenuto del crasso |
|---|---|---|---|
| I. | cmc. 33.33 | cmc. 94.34 | = 0.35 |
| II. | » 31.00 | » 65.00 | = 0.22 |
| III. | » 190.00 | » 250.00 | = 0.76 |
| IV. | » 96.00 | » 270.00 | = 0.35 |
| V. | » 80.00 | » 193.00 | = 0.41 |
| VI. | » 106.00 | » 299.00 | = 0.35 |
| VII. | » 72.00 | » 106.00 | = 0.68 |
| VIII. | » 80.00 | » 205.00 | = 0.39 |
| IX. | » 105.00 | » 202.00 | = 0.52 |
| X. | » 110.00 | » 225.00 | = 0.40 |
| XI. | » 69.00 | » 142.00 | = 0.48 |
| Media | cmc. **87.48** | cmc. **186.48** | = **0.46** |
| XII. | » 236.00 | » 78.67 | = 3.00 |

Troppo per le lunghe mi porterebbe un'analisi accurata dei risultati ottenuti; mi limiterò quindi, per adesso, ad esporre le conclusioni che sorgono evidenti dalle mie ricerche:

1° Nei cani, quando dalla dieta carnea si passa alla lattea, col diminuire della tossicità del contenuto tenue, diminuisce la tossicità del contenuto del crasso, ma non in modo parallelo, così come del resto avevano anche dimostrato le ricerche del Roger.

2° La tossicità del contenuto del crasso, meno qualche rarissima eccezione, si è mostrata costantemente inferiore a quella del tenue; tale differenza è maggiore nella dieta carnea, che nella lattea, d'onde ne segue che in questa la tossicità relativa del crasso è maggiore che in quella.

3° Nelle singole esperienze la tossicità relativa del contenuto del crasso non mantenne un valore costante, essa però solo in poche raggiunse cifre alquanto distanti dai valori medi; per lo più il suo valore oscillò tra cifre molto vicine alla media.

Or è evidente che, perchè la tossicità fecale possa considerarsi come indice esatto della tossicità di tutto il contenuto intestinale, la tossicità relativa del contenuto del crasso avrebbe dovuto essere uguale ad una costante. Ciò non essendosi ottenuto, non possiamo per adesso ritenere destituita di ogni peso l'obbiezione del Durante. Dall'altro canto però, e le mie ricerche e quelle del Roger, non ci autorizzano a ritenere la ricerca della tossicità fecale come destituita di qualsiasi importanza. I risultati forniti da tale studio hanno bensì un valore relativo, ma non certo trascurabile, quando si basano su ricerche eseguite su larga scala, e quando le deduzioni che se ne traggono si fondano su ampie oscillazioni del valore della coprotossia, non su oscillazioni lievi, alle quali non credo che si possa attribuire valore di sorta.

Le precauzioni e le cautele di cui mi sono circondato nell'esecuzione di queste ricerche, sono identiche a quelle usate nelle altre mie; posso quindi dispensarmi dal riferirle. Solo la raccolta delle urine e delle feci, trattandosi di bambini dai 3 ai 5 anni, non presentò le difficoltà incontrate nelle precedenti ricerche, e potè praticarsi con la stessa facilità con cui praticasi negli adulti.

Nella compilazione degli specchietti che seguono, nei quali sono esposti i risultati degli esperimenti, per amor di brevità ho dovuto limitarmi alle indicazioni strettamente necessarie, tralasciando completamente l'esposizione di altri dati, che per lo scopo nostro hanno un interesse relativo.

**Bambina N. 1.** — *Età anni 5, peso Kg. 16.200*

| Dieta | Giorno di dieta | Solfo B. in $SO^4Ba$ — gr. | Urine Δ normale | Urine Δ corretto | Urotossia — cmc. | Urotossia delle 24 ore | Feci Coprotossia — cmc. | Coprotossia delle 24 ore | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Latte .......... | 5° | 0.1300 | — 0°,98 | - 0°,98 | 231.00 | 2.81 | 38.00 | 6.40 | Per la preparazione dell'estratto fecale, la diluizione con soluzione fisiologica fu costantemente praticata al 20 %. |
| | 6° | 0.1385 | — 1°,30 | — 1°,30 | 70.60 | 11.05 | 51.60 | 1.49 | |
| | .. | .. | — 0°,93 | — 0°,93 | 80.90 | .. | .. | .. | |
| | 7° | 0.0910 | — 1°,22 | — 1°,22 | 116.40 | 6.52 | 28.76 | 3.23 | |
| | 8° | 0.1120 | — 1°,18 | — 1°,18 | 140.24 | 5.24 | 243.20 | 3.50 | |
| | 9° | .. | — 1°,20 | — 1°,20 | 135.00 | 6.65 | 31.9 / 53.5 } 42.70 | 9.73 | |
| | 10° | .. | — 1°,31 | — 1°,31 | 225.74 | 4.47 | .. | .. | |
| | 11° | .. | — 2°,00 | — 2°,00 | 100.00 | 1.80 | .. | .. | |
| Media ..... | .. | **0.1179** | .. | .. | **145.57** | **5.71** | **80.85** | **5.87** | |
| Uova .......... | 5° | 0.2574 | — 1°,29 | — 1°,29 | 88.95 | 9.33 | 34.85 / 22.54 } 28.70 | 14.30 | |
| | 6° | 0.1999 | — 1°,28 | — 1°,28 | 80.44 | 9.75 | 14.33 | 55.50 | |
| | 7° | 0.2516 | — 1°,26 | — 1°,26 | 50.20 / 41.26 } 45.74 | 18.58 | 12.02 / 14.70 } 13.36 | 65.22 | |
| | 8° | 0.2480 | — 1°,30 | — 1°,30 | 50.24 | 16.42 | 11.15 | 54.52 | |
| Media ..... | .. | **0.2392** | .. | .. | **66.44** | **13.52** | **16.88** | **47.38** | |
| Carne .......... | 6° | 0.2523 | — 1°,98 | — 1°,98 | 120.20 | 6.32 | 39.5 | 24.9 | |
| | 7° | 0.2919 | — 2°,07 | — 2°,07 | 137.71 | 5.95 | 40.00 } | | |
| | .. | .. | .. | — 2°,07 | 149.48 | .. | } 44.82 | 21.51 | |
| | .. | .. | .. | — 0°,61 | 125.40 | .. | 49.65 } | | |
| | .. | .. | .. | — 1°,28 | 140.62 | .. | | .. | |
| | 8° | 0.2348 | — 2°,14 | — 2°,14 | 130.75 | 5.96 | 30.06 | 37.02 | |
| | 9° | 0.2567 | — 2°,10 | — 2°,10 | 120.47 | 6.88 | 37.23 | 16.36 | |
| Media ..... | .. | **0.2589** | .. | .. | **127.53** | **6.33** | **37.90** | **24.95** | |
| Leguminose Liebe | 6° | 0.1440 | — 1°,44 | — 1°,44 | 250.00 | 2.88 | 158.00 | 3.60 | |
| | 7° | 0.1931 | — 1°,71 | — 1°,71 | 111.30 | 4.40 | 100.00 | 2.28 | |
| | 8° | 0.1260 | — 1°,86 | — 1°,86 | 124.00 | 3.80 | 106.60 | 4.30 | |
| | 9° | 0.1588 | — 1°,65 | — 1°,65 | 144.23 | 3.83 | 120.22 | 4.29 | |
| Media ..... | .. | **0.1555** | .. | .. | **157.38** | **3.74** | **119.95** | **3.82** | |

**Bambina N. 2.** — *Età anni 4, peso Kg. 14.800*

| Dieta | Giorno di dieta | Urine | | | | | Feci | | *Osservazioni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Solfo B. in $SO^4Ba$ — gr. | Δ | | Urotossia — cmc. | Urotossia delle 24 ore | Coprotossia — cmc. | Coprotossia delle 24 ore | |
| | | | normale | corretto | | | | | |
| Latte .......... | 4° | 0.0826 | — 1°,27 | — 1°,27 | 160.30 | 3.43 | 93.75 | 6.05 | |
| | 5° | 0.0725 | — 1°,24 | — 1°,24 | 220.00 | 2.84 | 161.21 | 1.11 | |
| | 6° | 0.0947 | — 0°,84 | — 0°,84 | 202.00 | 5.69 | 166.00 | 2.80 | |
| | 7° | 0.0836 | — 0°,97 | — 0°,97 | 176.00 | 4.12 | 116.13 | 2.17 | |
| MEDIA ..... | .. | **0.0833** | .. | .. | **189.60** | **4.02** | **134.27** | **3.03** | |
| Uova .......... | 5° | 0.2784 | — 1°,16 | — 1°,16 | 309.33 | 2.58 | 187.75 | 2.02 | |
| | 6° | 0.2940 | — 1°,84 | — 1°.84 | 94.53 | 5.17 | 56.25 | 4.00 | |
| | .. | .. | .. | — 1°'20 | 105.80 | .. | .. | .. | |
| | 8° | 0.2634 | — 1°,60 | — 1°,60 | 95.80 | 5.48 | 167.27 | 2.05 | |
| | 9° | 0.2547 | — 1°,45 | — 1°,45 | 105.87 | 6.47 | 102.23 | 4.18 | |
| MEDIA ..... | .. | **0.2723** | .. | .. | **121.10** | **4.92** | **129.37** | **3.08** | |
| Carne .......... | 5° | 0.2537 | — 1°,30 | — 1°,30 | 118.32 | 5.24 | 73.16 | 4.36 | |
| | 6° | 0.1825 | — 1°,56 | — 1°,56 | 129.67 | 3.47 | 133.33 | 4.50 | |
| | 7° | 0.2078 | — 1°,57 | — 1°,57 | 238.90 | 2.93 | 176.15 | 1.30 | |
| | 8° | 0.1735 | — 1°,41 | — 1°,41 | 123.86 | 6.62 | 72.85 | 7.46 | |
| MEDIA ..... | .. | **0.2043** | .. | .. | **152.69** | **4.56** | **113.87** | **4.40** | |
| Leguminose .... | 5° | 0.1426 | — 1°,58 | — 1°,58 | 206.00 | 4.32 | 187.63 | 0.97 | |
| | 6° | 0.1032 | — 1°,80 | — 1°,80 | 358.00 | 2.57 | 201.87 | 1.60 | |
| | 7° | 0.1724 | — 1°,96 | — 1°,96 | 359.09 | 2.20 | 316.66 | 1.26 | |
| | 8° | 0.2074 | — 1°,34 | — 1°,34 | 261.25 | 4.00 | 253.21 | 1.71 | |
| MEDIA ..... | .. | **0.1564** | .. | .. | **296.08** | **3.27** | **239.84** | **1.38** | |

**Bambina N. 3.** — *Età anni 6, peso Kg. 15.100*

| Dieta | Giorno di dieta | Urine | | | | | Feci | | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Solfo B. in $SO^4Ba$ — gr. | Δ normale | Δ corretto | Urotossia — cmc. | Urotossia delle 24 ore | Coprotossia — cmc. | Coprotossia delle 24 ore | |
| Latte | 5° | 0.1764 | — 1°,06 | — 1°,06 | 156.52 / 161.55 } 159.03 | 7.10 | 64.70 | 4.31 | |
| | 6° | 0.1637 | — 1°,03 | — 1°,03 | 92.25 | 9.64 | 62.30 | 5.77 | |
| | 7° | 0.1540 | — 0°,90 | — 0°,90 | 186.00 | 5.80 | 140.00 | 3.00 | |
| | 8° | 0.1427 | — 0°,91 | — 0°,91 | 148.86 | 6.18 | 64.51 | 6.20 | |
| | 9° | .. | .. | .. | .. | .. | 126.47 | 2.04 | |
| Media | .. | **0.1592** | .. | .. | **146.53** | **7.18** | **89.00** | **4.29** | |
| Uova | 5° | 0.3156 | — 1°,86 | — 1°,86 | 70.00 | 9.85 | 38.80 | 6.18 | |
| | .. | .. | .. | — 1°,03 | 51.50 | .. | .. | .. | |
| | 6° | 0.2457 | — 1°,86 | — 1°,86 | 40.70 / 55.00 } 47.85 | 9.40 | 38.55 | 3.36 | |
| | 7° | 0.2300 | — 1°,92 | — 1°,92 | 28.00 | 13.60 | 27.36 | 10.95 | |
| | .. | .. | .. | — 1°,30 | 32.48 | .. | .. | .. | |
| | 8° | 0.2892 | — 1°,98 | — 1°,98 | 39.75 | 10.56 | 30.23 | 13.52 | |
| Media | .. | **0.2701** | .. | .. | **46.40** | **10.85** | **33.65** | **8.50** | |
| Carne | 5° | 0.3225 | — 2°,25 | — 2°,25 | 68.62 | 9.33 | 73.37 | 1.36 | |
| | .. | .. | .. | — 1°,15 | 57.88 | .. | .. | .. | |
| | 6° | 0.2391 | — 2°,15 | — 2°,15 | 70.00 | 7.00 | 244.00 | 1.40 | |
| | .. | .. | .. | — 1°,08 | 60.00 | .. | .. | .. | |
| | 7° | 0.0844 | — 1°,18 | — 1°,13 | 231.00 / 204.00 } 217.50 | 2.28 | 59.32 | 6.49 | |
| | 8° | 0.2254 | — 2°,02 | — 2°,02 | 86.50 | 8.31 | 75.05 | 4.29 | |
| Media | .. | **0.2178** | .. | .. | **110.65** | **6.25** | **158.68** | **3.38** | |
| Leguminose | 5° | 0.2540 | — 1°,27 | — 1°,27 | 125.00 | 8.00 | 72.00 | 6.00 | |
| | 6° | 0.2360 | — 1°,39 | — 1°,39 | 85.00 | 9.30 | 65.63 | 2.51 | |
| | 7° | 0.1343 | — 1°,22 | — 1°,22 | 96.77 | 7.13 | 70.00 | 6.00 | |
| | 8° | 0.2012 | — 1°,11 | — 1°,11 | 173.50 | 5.10 | .. | .. | |
| | 9° | 0.1824 | — 0°,60 | — 0°,60 | 150.00 | 7.06 | 99.27 | 4.11 | |
| Media | .. | **0.2016** | .. | .. | **126.05** | **7.23** | **76.77** | **4.86** | |

Come si vede, i risultati di queste ricerche non furono così netti e decisivi come quelli esposti nell'altro mio lavoro già varie volte citato. In queste, fece infatti difetto quella costanza di risultati che permise nelle prime, conclusioni attendibilissime, non ostante lo scarso numero di bambini presi in esame. Di più, mentre in quelle la tossicità urinaria e fecale, col cambiare di dieta, subirono oscillazioni fortissime, che attestavano in modo che non ammetteva discussioni il nesso di causa ed effetto esistente tra esse ed il cambiamento di dieta, in questa le differenze furono spesso così poco pronunciate, che per lo più riuscì ben difficile lo stabilire quanto di esse è dovuto al cambiamento di dieta e quanto alle deficienze dei nostri metodi d'indagine. Poche parole basteranno per rilevare quanto di interessante scaturisce dall'esame dei risultati ottenuti.

*Tossicità urinaria.* — Le urine del periodo delle leguminose furono quelle che si dimostrarono per lo più le meno tossiche; solo nel terzo caso le urotossie eliminate durante il periodo della carne furono minori che non quelle eliminate durante la dieta con leguminose. Ma del resto, sia nei singoli casi, sia nella media generale, l'urotossia durante questo periodo mantenne il valore più alto (valore medio cmc. 193,17) ed il numero delle urotossie fu sempre inferiore a quello delle altre diete (4,75).

Alle leguminose, per quel che riguarda la tossicità urinaria, tenne dietro il latte, col quale il valore dell'urotossia (media generale), discese fino a cmc. 150,42, ed il numero delle urotossie delle 24 ore raggiunse le 5,57. Lo stesso dicasi per i singoli casi, meno che per il terzo, dove la tossicità delle urine si dimostrò quasi uguale a quella delle urine nella dieta di leguminose e superiore quindi alla tossicità dell'urina emessa durante l'alimentazione di cui faceva parte la carne.

Le urine del periodo della carne, meno che nello stesso terzo caso, tengono il terzo posto nella scala della tossicità. Esse vengono subito dopo le uova (valore dell'urotossia cmc. 130,29; urotossie emesse nelle 24 ore 5,71). Come si vede però, il valore delle due cifre differisce ben poco da quello ottenuto nella dieta a base di latte; ad ogni modo la differenza non è tale da permettere una distinzione netta tra le tossicità delle due urine.

A conclusioni ben differenti venne il Casciani, quando in un vegetariano volle studiare il comportamento della tossicità urinaria, sostituendo ai vegetali la carne od aggiungendovela. Egli vide che somministrando al soggetto solo gr. 400 di carne, l'urotossia da un valore superiore ai 218 cmc., discendeva a 115, ed il coefficiente urotossico risaliva fino a 0,224 (1). Se poi di carne ne venivano somministrati gr. 600, allora l'urotossia si abbassava ancora fino a 0,257. Dopo qualche giorno insorgevano gravi sintomi di autointossicazione, che rendevano impossibile il proseguimento delle ricerche, e che richiedevano un energico intervento terapeutico. Alle ricerche del Casciani però, che pure parrebbero dimostrare in modo luminoso l'influenza sfavorevolissima che l'alimentazione a base di carne esercita sulle autointossicazioni intestinali, non si può attribuire un valore assoluto. Esse infatti furono eseguite in un vegetariano: or, com'è noto, i processi di assimilazione degli albuminoidi sono molto analoghi ai processi d'immunizzazione, con i quali anzi si tende ad identificarli; di

(1) L'A. non parla del coefficiente urotossico durante il periodo vegetariano, probabilmente perchè il valore ne sarebbe poco attendibile, dato l'alto valore dell'urotossia.

più le stesse leggi che regolano i processi d'immunizzazione, devono eziandio regolare le attività tossicolitiche dell'epitelio intestinale ed epatico, nel senso che esse devono necessariamente dimostrarsi molto più attive verso le sostanze tossiche dalle quali sono state per l'innanzi stimolate, anzichè contro le altre.

Ciò posto non deve riuscire difficile il capire come in un vegetariano, sia i processi di assimilazione che le proprietà tossicolitiche degli epiteli suddetti contro le albumine della carne, o contro le sostanze tossiche derivanti dalla scomposizione di queste, devono essere nulli o quasi, non essendone stata mai stimolata l'attività. Se a ciò si aggiunge che, anche tenendo conto dell'età del soggetto, il Casciani gli somministrava una quantità di carne molto superiore a quella che io somministravo ai miei, si capirà agevolmente, come la contraddizione esistente tra le due serie di ricerche è più apparente che reale, perchè dipendente esclusivamente dalle diverse condizioni di esperimento. In genere, dalle mie ricerche risulta che i bambini dai 4 ai 5 anni, *sani e con funzioni digestive eccellenti*, possono benissimo consumare 100 gr. di carne al giorno, senza che per ciò ne aumenti in modo molto sensibile la quantità di materiale tossico eliminato per le urine.

Ben altrimenti ha luogo per le uova. La sostituzione del latte, della carne e delle farine vegetali con una quantità grossolanamente equivalente di uova, importa un rapido e discreto aumento della tossicità urinaria, che si rivela non solo dalla media generale dei risultati (urotossia = cmc. 77.98 — urotossie delle 24 ore = 9.78) ma eziandio con i risultati ottenuti in ogni singolo caso, in cui si vide la tossicità urinaria esser sempre massima durante l'alimentazione con le uova. Le ragioni di questo fatto sono ben difficile a precisarsi; forse non ha torto il Beattie Nesbitt quando ne incolpa, come or ora vedremo, la forte quantità di lecitina.

*Tossicità fecale.* — I risultati forniti dallo studio della tossicità fecale, non hanno bisogno di illustrazione, sia perchè mi costringerebbero a ripetere quanto altrove ne ho detto, sia perchè coincisero in massima parte con quelli della tossicità urinaria.

Solo nel secondo bambino la tossicità urinaria nel periodo del latte e della carne non seguì le oscillazioni della tossicità fecale, ma le differenze nelle cifre relative son così piccole che non vale la pena insistervi. Degno di nota fu invece il modo di comportarsi della tossicità fecale, nel periodo delle uova e della carne, del primo caso. Ivi la vediamo da valori relativamente bassi, quali son quelli ottenuti durante il periodo delle leguminose e del latte, salire rapidamente ad un livello altissimo durante il periodo delle uova, per ridiscendere altrettanto rapidamente, e mantenersi però sempre ad un livello abbastanza elevato durante il periodo della carne; tal fatto non trova riscontro di sorta in nessuno degli altri due piccoli soggetti, mentre ha un riscontro, in minori proporzioni ma abbastanza netto, nel modo di comportarsi della tossicità urinaria nel periodo delle uova, nello stesso caso. Tali risultati, potrebbero fino ad un certo punto avere una spiegazione plausibilissima in ciò, che mentre gli altri bambini emettevano le feci regolarmente ogni 24 ore, la prima bambina durante il periodo della carne e più ancora durante il periodo delle uova, le emetteva giornalmente in quattro scariche, di cui la prima solida, la seconda poltacea, le ultime due liquide addirittura: durante la notte, nessuna evacuazione. Ho detto fino ad un certo punto, giacchè anche negli ultimi due giorni del periodo del latte, le deiezioni si seguivano con lo stesso ordine e con la stessa

frequenza, quantunque la tossicità fecale nel primo di tali giorni non subisse notevoli oscillazioni, nel secondo si innalzò bensì, ma non mai a quel valore raggiunto nel periodo delle uova. Tale ipertossicità confermerebbe, come dianzi ho accennato le vedute del Nesbitt (1).

Questo A., determinando negli animali una occlusione della porzione inferiore del tenue, ne vide il contenuto intestinale molto ricco di colina qualora venivano somministrati alimenti contenenti molta lecitina. Questa, scomponendosi, darebbe luogo a produzione di acido glicero-fosforico, acidi grassi e colina; quest'ultima, che per sè sarebbe poco tossica, lo diviene fortemente, decomponendosi a sua volta, e dando luogo a produzione di neurina, la cui elevata tossicità è paragonabile a quella della muscarina. Perciò appunto giustamente l'A. consiglia di andar cauti nell'uso delle uova nelle autointossicazioni intestinali.

Le mie ricerche confermano pienamente le vedute del Nesbitt. Abbiamo visto che in tutti i casi la tossicità urinaria del periodo delle uova superò quella degli altri periodi non solo, ma mentre le differenze notate nella tossicità urinaria di questi furono minime, quando si passò alle uova, allora la tossicità urinaria si elevò bruscamente, discostandosi di molto dai valori raggiunti nelle altre diete. Identico comportamento mantenne la tossicità fecale, che nel periodo delle uova raggiunse cifre elevatissime, le quali, come ho già notato, non si possono spiegare con la sola irregolarità nell'emissione delle feci. Tali fatti però non furono confermati dai risultati ottenuti nel secondo caso. Ciò non meraviglierà; in materia di autointossicazione le differenze individuali, com'è noto, sono notevolissime, e non potrebbe essere altrimenti, quando si pensi come, nella cosidetta resistenza individuale devono aver gran parte molto probabilmente complessi processi di immunizzazione, i quali possono essere variabilissimi, essendo in dipendenza degli stimoli cui per l'innanzi è andato soggetto l'organismo, stimoli, che possono variare da organismo a organismo, sia per la loro qualità, che per la loro intensità.

Come fu notato, nel primo caso, durante il periodo della carne, la tossicità fecale si diportò in modo molto simile a quello del periodo delle uova; però sia per essersi trattato di risultati ottenuti in un caso solo, non confermati dall'osservazione ulteriore, sia perchè alle oscillazioni della tossicità fecale non fecero riscontro analoghe oscillazioni nella tossicità urinaria, non credo che da esso si possa dedurre alcuna conclusione attendibile. Molto probabilmente la massima parte di quell'elevazione nella tossicità fecale spetta esclusivamente alla frequenza delle evacuazioni.

Tra le obbiezioni che potrebbero esser mosse alle mie ricerche, non posso esimermi dall'accennare a quella secondo la quale i risultati di esse potrebbero essere stati falsati dall'ipertonia delle urine inoculate. Delle altre mi taccio per evitare inutili ripetizioni; di questa non posso tacere perchè mai, in effetto, nelle ricerche antecedenti mi avvenne di lavorare con urine talmente ipertoniche, quali furono quelle su cui mi occorse di studiare ultimamente. Orbene, basta dare uno sguardo alle ricerche eseguite con la stessa urina, ma a differente grado di ipertonia, per convincersi come il difetto di isotonia delle urine inoculate non abbia potuto

(1) Med. Rec., 23, IV, 1899.

influire che in modo trascurabile sui risultati ottenuti. Tralascio di esaminare le ricerche eseguite in proposito, potendo ciascuno rendersi conto di tal fatto, anche con uno sguardo solo alle tavole relative alla tossicità urinaria. Da esse risulta che, anche portando le urine ipertoniche e molto tossiche se non all'isotonia completa, almeno ad un grado di ipertonia pari a quello di altre urine dimostratesi poco tossiche, il valore dell'urotossia subiva solo abbassamenti trascurabilissimi. Nè vale il dire che diluendo l'urina si veniva ad iniettare una massa maggiore di liquido, giacchè poche diecine di centimetri cubici di liquido in più, non possono grandemente influire sulla morte del coniglio, quando questo può subire l'iniezione di parecchie centinaia di centimetri cubici di urine, senza presentare alcun sintoma tossico (v. lavoro citato: urine da tapioca).

Si guardi, per es., quanto potè osservarsi con l'urina del periodo della carne (7° giorno) nel primo caso. Essa presentava un $\Delta = 2°.07$, dietro l'aggiunta d'acqua alla dose di circa $^2/_3$ del suo volume, il punto di congelazione si innalzò sino a $-1°.28$. Per determinare la morte di un coniglio di un kg., occorevano cmc: 137.71 della urina pura, mentre del miscuglio occorsero cmc. 234, pari a cmc. 140.62 d'urina pura. Ora non credo che i 97 cmc. di liquido iniettati in più, abbiano potuto influire fortemente nell'accelerare la morte del coniglio, quando da altre mie ricerche risulta che ad esso si possono iniettare perfino 600 o 700 cmc., senza che ne avvenga la morte.

Nè maggior valore ha l'altra ipotesi di Hallion e Carrion, secondo la quale l'urina ipertossica, diluita, si dimostrerebbe ugualmente tossica dell'urina pura, solo perchè iniettando il miscuglio, l'iniezione avrebbe una durata maggiore che non iniettando l'urina pura, e quindi si darebbe campo d'agire a sostanze tossiche di azione lenta, le quali, nel primo caso, non avrebbero tempo di operare. Per convincersi del poco fondamento di tale supposizione, basta osservare la tossicità della urina già citata. Nelle tavole figurano due valori dell'urotossia di quell'urina: il primo uguale a 137.71, il secondo uguale a 149.48. Quello fu ottenuto inoculando l'urina con una velocità di cmc. 8 al minuto; questo con la velocità di 4 cmc. al minuto. Come si vede, i risultati furono perfettamente opposti a quelli che avrebbero dovuto ottenersi ove fosse fondata l'ipotesi avanzata da Hallion e Carrion.

Per amor di brevità, cito solo quest'esperimento, ma parecchi altri consimili furono da me eseguiti nel corso delle precedenti ricerche e di queste, e quasi sempre con uguale risultato. Risultati, che del resto non meraviglieranno, quando si pensi che, eseguendo più lentamente l'iniezione, l'animale si abitua più gradatamente all'aumento della pressione endovasale, e gli emuntorî hanno maggior agio di sbarazzarsi dalle sostanze tossiche inoculate.

Mi preme infine di far notare come, dopo aver praticate numerose iniezioni di urine rese più o meno isotoniche, io non posso far a meno di nutrire una fiducia molto relativa sulle tavole con le quali Claude e Balthazard credettero di poter ovviare agli errori del metodo di Bouchard, dipendenti dal difetto d'isotonia dell'urina, di cui si vuole esaminare la tossicità. Le ragioni di questa mia sfiducia si rivelano già dai risultati surriferiti; come si vede infatti la tossicità delle urine rese meno ipertoniche si dimostrò molto maggiore di quella che avrebbero comportato i calcoli consigliati da Claude e Balthazard.

*Putrefazione intestinale.* — I risultati forniti dalla putrefazione intestinale solo

nelle medie generali, eccezione fatta per il latte (Solfo B in $SO_4Ba$ = gr. 0, 1188) seguirono quelle della tossicità urinaria e fecale. Noi vediamo infatti come la minima quantità di eteri solforici venne sempre eliminata durante il periodo delle leguminose (gr. 0, 1712), la massima durante quello delle uova (gr. 0, 2605); ad un livello intermedio si mantenne la quantità di eteri solforici eliminata nel periodo della carne (gr. 0, 2270). Tale corrispondenza di risultati fa però assolutamente difetto se imprendiamo ad esaminare i singoli casi.

Noi osserviamo infatti nel primo caso che la tossicità urinaria e fecale del periodo delle uova è di molto superiore a quella del periodo della carne, mentre invece la quantità di eteri solforici eliminata nel primo è uguale, anzi appena inferiore agli eteri solforici eliminati nel secondo. Di più, nel terzo caso, mentre vediamo la tossicità urinaria e fecale del periodo della carne farsi perfino inferiore a quella del periodo delle leguminose, la putrefazione intestinale si mantenne invece nei limiti segnati dalle medie generali. Se passiamo infine in rassegna i singoli risultati nei singoli casi ci accorgeremo subito come spesso ad un lievissimo e trascurabile rialzo nella tossicità urinaria o fecale corrisponda un forte rialzo della quantità di eteri solforici e viceversa.

Per il latte, poi, si ripetè lo stesso fatto già notato e discusso nel mio precedente lavoro. La quantità di eteri solforici, infatti, eliminata dai miei piccoli soggetti durante il periodo del latte, fu inferiore a quella eliminata durante il periodo delle leguminose, mentre invece la tossicità fecale e l'urinaria furono in questo minori che n quello. In altri termini, il latte, mentre in conformità alle ricerche di numerosi altri osservatori, che mi hanno preceduto, si è rivelato come un forte inibitore della putrefazione intestinale, non ha abbassato nella stessa guisa la tossicità delle feci e delle urine.

Non posso far a meno di richiamare l'attenzione su questa discrepanza di risultati fra tossicità urinaria e fecale e putrefazione intestinale, come pure sul fatto constatato dal Roger e da me confermato, della scarsa tossicità del contenuto del crasso di fronte a quella del contenuto del tenue. Tali fatti, se non ci fanno addirittura escludere l'importanza dei composti della serie aromatica nella genesi dell'autointossicazione intestinale, stanno però a dimostrare che ancora dal punto di vista sperimentale non è stata detta l'ultima parola in proposito. Essi inoltre giustificano il desiderio che vengano meglio studiati e chiariti i rapporti fra putrefazione intestinale ed autointossicazione: rapporti non ancora del tutto inoppugnabili anche sotto il punto di vista clinico.

Si pensi infatti a quanto spesso ha luogo tra gli adulti nella stitichezza abituale, ed in pediatria, nel megacolon congenito. Dei bambini stanno per dei giorni, per delle settimane e perfino qualche mese (1) senza avere alcuna evacuazione; le loro urine si mostrano cariche d'indacano e, ciò nondimeno, il loro stato generale non ne soffre gran fatto. Si dirà che in quel caso l'organismo si è abituato lentamente e quindi immunizzato, contro i prodotti tossici derivati dalla decomposizione putrida del contenuto intestinale. Ma per quanto possa sembrare scientificamente valida tale spiegazione, io non la credo applicabile a tutti i casi. Come fare, per esempio, ad invocarla in quelli di atresia anale congenita, in cui talora vengono sottoposti alla nostra osservazione neonati di qualche settimana

(1) Vedi CONCETTI. Rendiconto statistico clinico del biennio 1899-1900.
Id. Arch. f. Kinderheilk. B. XXVII.

di vita, ed anche più, che non hanno emesso nessuna evacuazione sia di feci che di gas, e che pur tuttavia non presentano il minimo sintoma d'intossicazione? Ora, se paragoniamo questo cumulo di casi, con quelli altri in cui un'occlusione alta dell'intestino produce con estrema rapidità sintomi gravissimi e la morte, non è chi non vegga quanto anche dal punto di vista clinico, il nesso esistente fra putrefazione intestinale ed autointossicazione non sia ancora stato convenientemente dimostrato.

Per quel che riguarda l'azione che l'albumina vegetale od animale spiegano sulle putrefazioni intestinali, le mie ricerche parrebbero dar ragione alle conclusioni dell'Albu, Ortweiler e Muller, eccezione fatta per la dieta lattea. Mentre infatti in questa la putrefazione intestinale si mantenne ad un livello più basso che non durante l'alimentazione con le leguminose, nel periodo della carne e delle uova invece essa raggiunse cifre di gran lunga superiori.

Riepilogando, ecco in poche parole i fatti più salienti che risultano da questa seconda serie di osservazioni.

La tossicità urinaria e fecale di bambini dai 4 ai 6 anni nel cui vitto giornaliero venivano aggiunti successivamente latte, carne e farine di leguminose — in quantità tale da esser loro somministrato un peso quasi costante di albumina (gr. 20 circa) — presenta oscillazioni non molto pronunziate nè abbastanza costanti. In genere però si è notato che la tossicità minima la si ha nel periodo delle leguminose; essa cresce, sebbene debolmente, nel periodo del latte ed in quello della carne

Per quel che riguarda le uova, talora esse determinano una tossicità non molto maggiore di quella constatata con le diete antecedenti, ma per lo più la tossicità urinaria e fecale durante il periodo delle uova si rialza rapidamente, raggiungendo talora (specialmente la fecale) cifre elevatissime. Tale fatto potrebbe stare in rapporto con i prodotti molto tossici derivati dalla decomposizione della lecitina.

La putrefazione intestinale, minima nel periodo del latte, crebbe alquanto in quello delle leguminose, e più nel periodo della carne e più ancora in quello delle uova. Le sue oscillazioni si mostrarono più costanti e più pronunziate, che non quelle della tossicità urinaria e fecale.

Come si vede, i risultati delle mie ricerche sperimentali confermano in massima parte le idee anche oggi dominanti nella terapia e nell'igiene alimentare dei bambini. L'unica discrepanza la si riscontra nell'ipertossicità del periodo delle uova, e nei dati relativi alla tossicità urinaria e fecale della dieta con carne, tossicità che non si dimostrò tanto elevata quanto era da aspettarsi in base alle nostre cognizioni attuali. I bambini da me esaminati sono troppo pochi, ed i risultati non assolutamente costanti, perchè io possa attribuir loro un valore assoluto; essi però fan sospettare che per quel che riguarda l'influenza della carne sulle autointossicazioni intestinali non sia stata ancor detta (come si potrebbe credere) l'ultima parola (1). Sarebbe quindi tutt'altro che ozioso ripigliare sia dal punto di vista clinico che sperimentale lo studio di tale quistione, per vedere quanto fondamento abbiano le nostre cognizioni attuali in proposito.

(1) Mi piace ricordare in proposito che mentre sino ad oggi nelle nefriti in genere ed in ispecie nelle acute era categoricamente proscritto l'uso della carne e dei suoi derivati, or non è molto è stato da qualcuno sperimentato, e con eccellenti risultati, l'uso della somatose.

III.

# La deviazione del complemento nell'infezione sifilitica e nelle affezioni parasifilitiche

per il dott. F. COSTANTINI (1).

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 5*).

Dopo aver detto delle applicazioni principali, scientifiche e pratiche, che il metodo della deviazione del complemento ha ricevute, è il momento che io esponga i risultati delle mie ricerche.

I malati da me presi in esame furono 18, di cui 6 affetti da paralisi progressiva ordinaria, 4 da paralisi con fenomeni tabici (taboparalisi); 2 da lesioni sifilitiche del sistema nervoso centrale (pachimeningite sifilitica l'uno, meningite spinale sifilitica l'altro); 6 da manifestazioni sifilitiche in organi diversi. Di 12 ho esaminato soltanto il siero; di 6 il siero e il liquido cefalorachidiano comparativamente: 4 individui sicuramente non sifilitici mi sono serviti come controllo.

Nella ricerca degli anticorpi sifilitici ho proceduto nel modo seguente:

Il liquido da esaminare, siero o liquido cefalorachidiano, subito dopo estratto, era mantenuto alla temperatura di 56 centigradi per la durata di un'ora, poi veniva messo in refrigerante e preso al momento dell'osservazione. Esso in proporzioni varie ed in provette diverse era unito all'antigene sifilitico, il quale era così preparato, secondo le indicazioni di Marie e Levaditi: la polvere di fegato di feto eredosifilitico veniva disciolta in soluzione fisiologica di cloruro di sodio nel rapporto di 1:30; poi si centrifugava e si raccoglieva la parte limpida. Al complesso siero o liquido cefalorachidiano + antigene si aggiungeva 0.10 cmc. di siero di cavia fresco (complemento), quindi tutto il miscuglio veniva riportato con l'aggiunta di soluzione fisiologica di cloruro di sodio al volume di 1 cmc. e messo in termostato a 37° per due ore. Trascorso questo termine a detto miscuglio si univa 1 cmc. di miscela emolitica così costituita: emazie di bue raccolte di recente e lavate + soluzione fisiologica di cloruro di sodio nel rapporto di 5:100 (London) + siero di coniglio immunizzato con sangue di bue e mantenuto alla temperatura di 56° per un'ora; il rapporto di questo al London era di 1:250. Aggiunta la miscela emolitica veniva posto il tutto per un'altra ora in termostato a 37°, quindi era tolto e posto in refrigerante; dopo un certo tempo si facevano le osservazioni (1). Perchè poi i risultati fossero attendibili furono in ogni prova istituiti una quantità di controlli per accertarsi: *a*) che nè l'anticorpo nè l'antigene per sè soli fossero capaci di sciogliere le emazie di bue sensibilizzate in assenza del complemento; *b*) che nè

l'anticorpo nè l'antigene per sè soli fossero capaci di distruggere l'azione dissolvente del complemento; *c*) che finalmente il complemento e il siero emolitico fossero attivi e che in assenza di questi due fattori le emazie di bue si conservassero perfettamente inalterate. Da ultimo poi esaminai il siero di quattro individui normali rispetto all'antigene preparato col fegato di feto eredosifilitico servitomi nelle altre prove. Il quadro seguente riassume le prove che venivano fatte in ogni ricerca; i risultati in essa esposti si riferiscono al siero del malato n. 2 della 1ª tabella.

| Antigene (fegato sifilitico) — Cmc. | Siero (o liquido cefalorachidiano) — Cmc. | Complemento (siero di cavia) — Cmc. | Soluzione fisiologica di NaCl — Cmc. | Miscela emolitica — Cmc. | Emolisi osservata |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.20 | 0.20 | 0.10 | 0.50 | 1 | — |
| 0.20 | 0.10 | 0.10 | 0.60 | 1 | — |
| 0.20 | 0.05 | 0.10 | 0.65 | 1 | — |
| 0.20 | 0.025 | 0.10 | 0.675 | 1 | Tracce |
| — | 0.20 | .. | 0.80 | 1 | — |
| — | 0.20 | 0.10 | 0.70 | 1 | Completa |
| — | 0.10 | 0.10 | 0.80 | 1 | Id. |
| — | 0.05 | 0.10 | 0.85 | 1 | Id. |
| 0.20 | — | 0.10 | 0.70 | 1 | Id. |
| — | — | 0.10 | 0.90 | 1 | Id. |
| — | — | — | 1 | 1 | — |

Esporrò, per maggiore chiarezza e comodità di chi legge, i risultati delle mie ricerche in due tabelle; la prima di esse comprenderà i sifilitici con manifestazioni diverse; la seconda i dementi paralitici e i taboparalitici.

E' bene però che io dica subito che il siero dei quattro individui non sifilitici non mi diede mai la deviazione del complemento.

(1) Come è necessario fare sempre in queste ricerche, era stata determinata già prima la minima quantità di siero emolitico capace di sensibilizzare 1 cmc. della emulsione di globuli rossi e la minima quantità di complemento capace di emolizzare completamente i globuli rossi sensibilizzati: quindi venivano usate le quantità doppie di quelle così determinate (essendo di solito 0.05 il titolo del complemento di cavia, nelle ricerche si usava perciò 0.10 cmc. di siero fresco di cavia).

TABELLA I.

| N. d'ordine | Nome | Età | Contagio sifilitico | Cura mercuriale | Inizio della malattia | Diagnosi | Deviazione del complemento | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Siero | Liquido cefalo-rachidiano |
| 1 | G... C....... | 26 | 2 anni addietro | discreta | .. | lues secondaria ................ | incompleta | |
| 2 | E... T....... | 40 | nega | id. | 1 anno addietro | faringite ulcerosa luetica (guarita poi con la cura specifica) | completa | |
| 3 | S... S... .... | 40 | 16 anni addietro | intensa | 8 anni addietro | nevrastenia, psicosi ipocondriaca | id. | negativa |
| 4 | G... N... ... | 30 | 9 anni addietro | intensissima | 7 anni addietro | esiti di meningite basilare luetica | incompleta | |
| 5 | G... D... ... | 36 | 6 mesi addietro | scarsa | .. | lues secondaria, adenite inguinale iperplastica, irite destra | negativa | |
| 6 | A... S....... | 35 | 18 mesi addietro | discreta | .. | nefrite acuta, lues ............. | incompleta | |
| 7 | A... C....... | 30 | 20 mesi addietro | intensa | qualche mese addietro | pachimeningite sifilitica, irite sifilitica | id. | id |
| 8 | G... S....... | 28 | 3 anni addietro | id. | 1 mese addietro | meningite spinale luetica ...... | negativa | id. |

TABELLA II.

| N. d'ordine | Nome | Età | Contagio sifilitico | Cura mercuriale | Inizio della malattia | Diagnosi | Deviazione del complemento | | Osservazioni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Siero | Liquido cefalorachidiano | |
| 1 | V...E... M... .. | 45 | 13 anni addietro | intensa | 20 mesi addietro | paralisi progressiva | incompleta | | |
| 2 | N... P......... | 49 | incerto | sembra nulla | 18 mesi addietro | paralisi progressiva | negativa | | |
| 3 | M... D........ | 48 | 26 anni addietro | intensa | 4 mesi addietro | paralisi progressiva | incompleta | | |
| 4 | V... F......... | 46 | incerto | sembra nulla | circa 2 anni addietro | paralisi progressiva | negativa | | |
| 5 | P... A......... | 55 | nega | nulla | 5 mesi addietro | paralisi progressiva | negativa | negativa | linfocitosi intensa |
| 6 | C... C... ...... | 44 | 20 anni addietro | discreta | 1 anno addietro | paralisi progressiva | incompleta | incompleta | linfocitosi scarsissima |
| 7 | A... G......... | 35 | 15 anni addietro | ? | da 4 anni | taboparalisi | negativa | | |
| 8 | E... D......... | 40 | 20 anni addietro | intensa | 2 anni addietro | taboparalisi | quasi completa | | |
| 9 | L... P... ...... | 45 | 22 anni addietro | discreta | circa 20 mesi addietro | taboparalisi | completa | | |
| 10 | R... B... ..... | 50 | 30 anni addietro | scarsissima | 20 anni addietro | taboparalisi | incompleta | incompleta | linfocitosi intensa |

La prima tabella dimostra che il siero di otto invidui sifilitici ha dato la reazione completa in due casi, incompleta in quattro, nulla in due: nel complesso perciò si è avuta la deviazione del complemento nel 75 % dei casi. Questi risultati dunque concordano con quelli ottenuti da Citron, da Michaelis, ecc. i quali, come già dissi, hanno potuto dimostrare nel siero di sangue della maggior parte degli individui manifestamente luetici la presenza di sostanze capaci di dare la reazione di Wassermann.

I malati compresi dalla 2ª tabella erano tutti in uno stadio avanzato della malattia ed alcuni di essi sono già morti durante il periodo delle mie ricerche. Di questi dieci malati, due hanno dato col loro siero la reazione completa o quasi, quattro l'han data in modo incompleto, mentre gli altri quattro non l'hanno data affatto; nel complesso perciò la reazione si è avuta nel 60 % dei casi. Questi risultati dimostrano che *le sostanze capaci di deviare il complemento si riscontrano nel siero dei luetici più frequentemente che in quello dei parasifilitici*. Si noti però che negli antecedenti di due paralitici che non hanno dato la reazione non ho potuto dimostrare la sifilide come negli altri casi, di modo che si potrebbe anche supporre che in quei due soggetti la malattia non fosse legata alla lues; ma questa ipotesi, la quale mi porterebbe a discutere dei rapporti etiologici tra sifilide e paralisi progressiva, è del tutto superflua, quando sappiamo già che non in tutti i casi di lues bene accertata ci è dato di potere ottere la deviazione del complemento, la quale invece si può avere nella demenza paralitica anche quando dall'anamnesi non è dimostrata la infezione sifilitica: certo è che tali rapporti con questo nuovo mezzo di indagine potranno oggi essere meglio e più facilmente chiariti che nel passato.

I risultati ottenuti col liquido cefalorachidiano, come è dimostrato nelle tabelle, sono i seguenti: col liquido di tre sifilitici, di cui due affetti da lesioni del sistema nervoso centrale di natura luetica, non mi è stato possibile di avere la reazione che ho invece avuta due volte nei sieri corrispondenti. Il liquido cefalorachidiano di due malati affetti da demenza paralitica ha dato la reazione, sebbene incompletamente, in un solo caso; questa è stata pure incompleta in un caso di taboparalisi: i sieri degli stessi individui si sono comportati nell'identico modo.

Queste ricerche dimostrano dunque che *le sostanze capaci di deviare il complemento sono contenute nel siero, non nel liquido cefalorachidiano dei sifilitici non affetti da lesioni del sistema nervoso centrale, mentre nelle affezioni parasifilitiche si riscontrano nel siero come nel liquido cefalorachidiano;* sebbene le ricerche fatte con il liquido lombare siano in numero limitato, tuttavia questa differenza spicca in modo indubbio. Questi risultati mentre da una parte rendono sempre più probativa l'opinione di Marie e Levaditi, secondo i quali la sifilide di per sè sola non basta a spiegare la presenza di dette sostanze nel liquido cefalorachidiano, ma occorre per ciò una lesione

sifilitica o parasifilitica del sistema nervoso centrale, dall'altra ci inducono a credere che *non è tanto l'intensità di questa lesione quanto la sua lunga durata che influisce sulla presenza delle sostanze capaci di deviare il complemento nel liquido cefalorachidiano.* Infatti, mentre in due individui affetti da lesioni luetiche abbastanza intense a carico del sistema nervoso centrale le quali datavano solo da qualche mese, non mi è stato possibile di avere la deviazione del complemento col liquido cefalorachidiano, ho avuto invece la reazione, sebbene incompleta, in due casi su tre di affezioni parasifilitiche le quali duravano da molto tempo.

Un altro fatto che io ho potuto constatare è che non esiste rapporto alcuno tra l'intensità della linfocitosi e la chiarezza della reazione data dal liquido lombare: questa osservazione hanno fatto anche Marie e Levaditi, i quali hanno trovato invece un parallelismo netto tra i dati della sierodiagnosi e quelli dell'albuminodiagnosi. Esiste un rapporto tra l'intensità della cura mercuriale e la difficoltà o l'impossibilità di dimostrare sostanze capaci di deviare il complemento nell'organismo di individui luetici? E' questa una questione già discussa dagli autori ma non ancora completamente risolta; i più però, come Citron, Michaelis ecc., credono che sotto l'influenza della cura specifica le sostanze capaci di dare la reazione di Wassermann diminuiscano sino alla totale scomparsa; anzi con ciò si è voluto da alcuni spiegare la differenza dei risultati ottenuti dai vari ricercatori nell'esito della reazione di Bordet-Gengou.

Anche io nelle mie ricerche ho tenuto presente questo quesito ed ho veduto che in generale la cura mercuriale influisce sfavorevolmente sulla nettezza della reazione di Bordet-Geugou, ma vi sono dei casi in cui malgrado un'intensa cura mercuriale la deviazione del complemento si manifesta più o meno completa, e viceversa casi in cui malgrado una scarsa cura mercuriale la reazione è debole o nulla.

Questo fatto non infirma però, secondo me, la regola generale in quanto che noi sappiamo che non tutti gli organismi reagiscono egualmente ad una data infezione con la produzione della stessa quantità di anticorpi e che non in tutti gli organismi lo stesso germe determina la produzione della stessa quantità di sostanze tossiche. E' logico perciò supporre che la cura mercuriale di una data intensità è sufficiente in alcuni individui sifilitici, insufficiente in altri a impedire la presenza di sostanze capaci di deviare il complemento, nel siero o nel liquido cefalorachidiano, perchè è diversa la loro produzione.

In ogni modo io credo che la questione non potrà essere risolta definitivamente che esaminando il comportamento dello stesso individuo in periodi diversi della cura mercuriale, non trascurando di tener conto di altri possibili fattori capaci, come il mercurio, di esercitare la loro influenza sulla presenza delle sostanze in discorso nel siero o nel liquido cefalorachidiano; così non è impossibile che lo iodio, di cui si fa largo uso nella sifilide, abbia anche esso la sua influenza sul contenuto delle medesime nei prodotti stessi.

Quale importanza diagnostica ha il metodo della deviazione del complemento nella infezione sifilitica e nelle affezioni parasifilitiche? Ho già detto che nella maggior parte dei casi di sifilide bene accertata, secondo i risultati di molti osservatori e miei, è possibile dimostrare con la reazione di Bordet-Gengou la presenza di sostanze capaci di dare la reazione stessa nel siero di sangue. Son note le difficoltà enormi, talvolta insuperabili, in cui non di rado si trova il clinico quando va alla ricerca della natura di una malattia; è noto pure che la sifilide si trova ad ogni pie' sospinto e spesso non ci è data la possibilità di dimostrarla nè con l'anamnesi nè con l'esame obbiettivo; come ultimo mezzo diagnostico si ricorre allora al trattamento specifico il quale qualche volta tarda non poco a dare risultati di qualche evidenza, sicchè può avvenire che esso venga tralasciato quando più ve ne sia il bisogno. Ma, anche prescindendo da questa considerazione, il clinico può avere l'interesse di sapere subito se una data malattia sia o no di natura luetica allorchè specialmente entri in campo un intervento chirurgico, il quale, se ritardato, può riuscire perfettamente inutile; mentre, se fatto a tempo, può salvare un'esistenza: o viceversa, se precipitato, può portare funeste conseguenze quando invece la semplice cura antisifilitica è capace di determinare la guarigione.

Ebbene in tali casi il metodo della deviazione del complemento può prestarci utilissimi servigi giacchè in poco tempo può decidere della questione. Vero è che un individuo può essere sifilitico senza che la lesione di cui egli è affetto e che si sospetta di natura luetica sia realmente tale; ad ogni modo però, nella grande maggioranza dei casi sarà di somma importanza per il clinico sapere che nell'organismo che egli esamina, vi fu un contagio sifilitico. La reazione di Bordet-Gengou non si ha però in tutti i casi di sifilide; avviene di essa ciò che avviene, per citare gli esempi più comuni, della reazione di Widal nel tifo, che può essere negativa pur esistendo l'infezione tifosa, o dei bacilli di Koch, che possono mancare negli sputi pur esistendo un processo tubercolare a carico delle vie respiratorie; mentre, se la reazione di Widal è positiva, o se positiva è la ricerca dei bacilli di Koch, la diagnosi di tifo o di tubercolosi si impone. La stessa cosa si può ripetere per la infezione sifilitica, allorchè cioè la reazione di Bordet-Gengou è positiva è certo che il contagio sifilitico avvenne, mentre se è negativa non si può escludere la lues.

Per quanto riguarda le affezioni parasifilitiche la dimostrazione nel siero delle sostanze che deviano il complemento non ha l'importanza diagnostica che ha nella sifilide, in quanto che, mentre in questa la reazione di Bordet-Gengou ci dice che l'individuo è sifilitico, il che è ciò che si desidera sapere, nelle prime invece, pur dimostrandoci essere il soggetto luetico, non ci dimostra essere necessariamente un demente paralitico o un tabetico.

Prendiamo un esempio: supponiamo di trovarci davanti ad uno di quei casi, non molto rari, in cui non è possibile pronunciarsi tra una paralisi progressiva

incipiente e una sindrome nevrastenica; vogliamo sapere se l'individuo abbia o no contratto lues; ma l'anamnesi e l'esame obbiettivo tacciono; ricorriamo allora alla reazione di Bordet-Gengou, la quale riesce positiva col siero di sangue. Ebbene, non si potrà concludere allora che l'individuo è un demente paralitico, perchè, quantunque la reazione dimostri esservi in quel tale organismo sifilide, non dimostra essere necessariamente il soggetto un demente paralitico; giacchè può trattarsi di una sindrome nevrastenica in un sifilitico; certo il sospetto per la demenza paralitica si farà ancora più grave, ma non se ne può acquistare la completa convinzione. Invece, secondo le ricerche innanzi citate, e in particolare di Marie e Levaditi, le quali non sono in contraddizione con le poche che io ho avuto occasione di fare, le sostanze capaci di deviare il complemento si rinvengono nel liquido cefalorachidiano in più della metà dei casi di tabe e nella paralisi progressiva perfino nel 95 % dei casi. La reazione di Bordet-Gengou, secondo questi ultimi autori, starebbe ad indicare una lesione grave sifilitica o parasifilitica del sistema nervoso centrale, ma essi aggiungono che risultati certi si hanno solo nei casi conclamati, quando cioè la clinica non ha più bisogno dell'aiuto del gabinetto, e allora vien meno l'importanza diagnostica che questa reazione sembrava avere nelle affezioni parasifilitiche. Però io sono d'opinione che dinanzi a casi dubbi di lesioni sifilitiche o parasifilitiche del sistema nervoso centrale, la reazione di Bordet-Gengou col liquido cefalorachidiano, disponendo dei mezzi opportuni, debba essere praticata, chè, se per avventura riuscisse positiva, la natura della malattia sarebbe svelata con certezza.

Roma, 14 marzo 1908.

BIBLIOGRAFIA.

BAB, Zeitschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkol., 1907.
ID., Deutsche med. Wochenschr., 1907.
BERTARELLI, Il Policlinico, sez. pratica, 1907.
BORDET et GENGOU, Annales de l'Inst. Pasteur, 1901.
ID. Id., Comptes rendus de l'Acad. des Sciences de Paris, 1903.
BRUCH, Deutsche med. Wochenschr., 1906, n. 24.
ID. Ibid., 1906, n. 34.
CITRON, Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkr., I Abt. Orig., 1906, Bd. 41.
ID., Zeitschrift f. Hygiene, 1906, Bd. 52.
ID., Deutsche med. Wochenschr., 1907.
ID., Berl. klin. Wochenschr., 1907.
ID., Sitzungsbericht des Vereins für innere Medizin zu Berlin vom 17 Iuni 1907. Deutsche med. Wochenschr., 1907, n. 30.
ID., Vortrag auf dem Internat. Kongress für Hygiene u. Demographie in Berlin, 1907.
DE BLASI, Annali d'Igiene sperimentale, 1908.
DETRE, Wiener klin. Wochenschr., 1906.
EITNER, Ibid., 1906.
FLEISCHMANN, Verhandlungen d. Ver. f. inn. Medizin, 3 Iuni, 1907.
ID., Berl. klin. Wochenschr., 1908.
FOERSTER. 80 Ordentliche Versammlung des Psychiatrischen Vereins der Rheinprovinz am 23 Nov., 1907 in Bonn. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie Bd. 65, 1908.
FRIEDBERGER, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
GENGOU, Annales de l'Inst. Pasteur, 1902.
HELLER u. TOMARKIN, Deutsche med. Wochenschr., 1907.
HIRSCHFELD, Zeitschr. f. klin. Med., 1907.

VOBLING, Journal of exper. Med. Vol. 8, 1907.
KOLLE u. WASSERMANN, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
KRAUS, Wien. klin. Wochenschr., 1907.
LANDSTEINER, Ibid., 1907.
LANDSTEINER, MÜLLER u. PÖTZL, Ibid., 1907.
LEUCHS, Berl. klin. Wochenschr., 1907.
LEVI DELLA VIDA, Annali d'Igiene sperimentale, 1908.
LIEFMANN, Berl. klin. Wochenschr., 1906.
LÜDKE, Beiträge z. klin. d. Tuberkolose, 1907, Bd. 7.
MARIE et LEVADITI, Annales de l'Inst. Pasteur, 1907.
MEIER G., Berl. klin. Wochenschr., 1907.
MICHAELIS, Ibid., 1907.
MORESCHI, Ibid., 1905, n. 37; 1906, n. 12.
ID., Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie, 1906. Zentralbl. f. Bakteriol., I Abt., Referate 1906, Bd. 38.
ID., Berl. klin. Wochenschr., 1906.
MORGENROTH u. RABINOWITSCH, Deutsche med. Wochenschr., 1907.
MORGENROTH u. STERTZ, Virchows Archiv. f. patholog. Anatomie 1907, Bd. 188.
MÜHLENS, Zentralbl. f. Bakt. etc. I Abt., Orig. 1907, Bd. 43.
MÜLLER u. OPPENHEIM, Wien. klin. Wochenschr., 1906.
NEDRIGAILOFF, Zentralbl. f. Bakt. etc., I Abt., Orig., 1906, Bd. 41.
NEISSER u. SACHS, Berl. klin. Wochenschr., 1905.
OBERMEYER u. PICK, Wien. klin. Wochenschr., 1906.
SACHS u. ALTMANN, Berl. klin. Wochenschr., 1908.
SCHÜTZE, Ibid., 1906.
ID., Ibid., 1907.
UHLENHUTH, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
VANNOD, Ibid., 1906.
WASSERMANN u. BRUCK, Med. Klinik., 1905.
ID. Id., Deutsche med. Wochenschr., 1906.
ID. Id., Münch. med. Wochenschr., 1906.
WASSERMANN u. CITRON, Deutsche med. Wochenschr., 1905, n. 15 e n. 28.
ID. Id., Zeitschr. f. Hygiene, 1905, Bd. 50.
ID. Id., Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie, 1907, Bd. 4.
WASSERMANN, NEISSER, BRUCK u. SCHUCHT, Zeitschr. f. Hygiene, 1906, Bd. 55.
WASSERMANN. NEISSER u. BRUCK, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
WASSERMANN u. PLAUT, Ibid., 1906.
WEIL, Wien. klin. Wochenschr., 1907.
WEIL u. BRAUN, Berl. klin. Wochenschr., 1907.
WEIL u. NAKAYAMA, Münch. med. Wochenschr., 1906.

## VI.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
diretto dal prof. R. FELETTI

# La formula ematologica nella febbre di Malta.

Dott. ANDREA TOMASELLI, assistente.

Chi consideri le molteplici funzioni del sangue, senza delle quali non sarebbe possibile la vita degli elementi cellulari, comprenderà facilmente perchè lo studio del sangue, abbia costituito, specialmente in questi ultimi tempi, un campo così ricco di ricerche.

Una particolare attenzione sotto tale riguardo meritano le malattie infettive in genere; poichè è fuor di dubbio, che il sangue, durante il loro decorso, va soggetto ad una serie di modificazioni chimiche e morfologiche, caratteristiche per alcune affezioni.

E' perciò che io ho voluto rivolgere le mie indagini su una malattia, il cui

reperto ematologico, dato il numero scarso delle osservazioni fatte, non è stato ancora ben definito.

Tale è appunto la febbre di Malta.

Diversi autori si sono già occupati dell'argomento: Hayat (1), Grocco (2), Arcangeli (3), Axisa (4), Gardon (5), Signer (6), Spagnolio (7), Giuffrè (8), Trambusti (9). I risultati da loro ottenuti non furono sempre concordi, specialmente per alcuni dati, sui quali sopratutto ho voluto portare la mia attenzione.

Generalmente si è d'accordo nell'ammettere l'esistenza di una anemia più o meno lieve; sono rari i casi in cui fu riscontrato un abbassamento molto notevole dell'emoglobina e dei globuli rossi.

Riguardo al numero dei globuli bianchi la maggior parte degli autori ammette l'esistenza di una leucopenia (Axisa, Signer, Spagnolio, Trambusti). Altrettanto non potè constatare Roosen-Runge nei due casi osservati in Amburgo.

L'Hayat notò oligocitemia. Grocco, Giuffrè non ci danno risultati decisivi sull'argomento. Maggicre, benchè non completo, è l'accordo circa i risultati della formula leucocitaria. Tutti gli osservatori infatti, ammisero una diminuzione dei polinucleati ed un aumento dei mononucleati.

L'Hayat anzi rileva il valore che possiede la constatazione di una mononucleosi per la diagnosi differenziale dalle infezioni acute accompagnate da polinucleosi. Però mentre tutti hanno ammesso la prevalenza dei medî mononucleati, affatto recentemente il Trambusti ha invece rilevato come la mononucleosi avvenga prevalentemente per mezzo dei grandi mononucleati.

Data l'esistenza di punti così controversi ho voluto anch'io studiare il reperto ematologico in alcuni casi di febbre di Malta che capitarono in Clinica. In essi oltre al conteggio dei globuli rossi e bianchi (Thoma-Zeiss) e la valutazione dell'emoglobina (metodo Gowers-Sahli), ho altresì determinato il valore globulare e la formula leucocitaria. Per questa ricerca i preparati colorati vennero allestiti mediante fissazione in alcool-etere e colorazione con la soluzione triacida di Ehrlich. In fine in alcuni casi ho istituita la ricerca della reazione jodofila: disteso il sangue sui vetrini, questi venivano esposti per diverse ore ai vapori del jodio; successivamente venivano montati in una soluzione satura di levulosio.

Non ho curato di ripetere più volte l'esame ematologico nello stesso individuo, perchè ho notato, come pur variando la durata della malattia, il reperto leucocitario nei diversi individui, riscontrasi pressochè uguale.

Esporrò anzitutto nella seguente tabella i risultati ottenuti:

(1) Hayat. *Contribution à l'étude de la fièvre dite Méditerranéenne.* Thèse de Montepllier, 1903.
(2) Grocco. Lezioni di Clinica Medica.
(3) Arcangeli. Atti del Congresso di Medicina interna, anno 1904.
(4) Axisa. *Uber Leucopenie bei Maltafieber.* Centralblatt für Klin. Med. Boll. XXVI-11-1905.
— Axisa. *Idem,* anno 1906.
(5) Gardon. *De la diazo-reaction, de la formule hémoléucocytaire, de la tension arterielle et de l'albuminurie dans la fièvre Méditerranéenne.* Bullett. méd. de l'Algerie, 1905.
(6) Signer. *Il decorso termico e la formula leucocitaria del sangue nelle capre affette da infezione sperimentale da « M. melitensis ».* Lavori Ist. Clinica Med. Messina, 1907.
(7) Spagnolio. *La febbre di Malta o del Mediterraneo a Messina.* Rif. med., 1907, n. 48,
(8) Giuffrè. *La febbre Mediterranea secondo gli studii recenti.* Palermo, 1907.
(9) A. Trambusti. *La febbre Mediterranea.* Reber, Palermo, 1908.

| Nome e Cognome | Età — Anni | Giorni della malattia | Emoglobina per % | Globuli rossi | Globuli bianchi | Rapporto | Valore globulare | Polinucleati neutrofili | Polinucleati eosinofili | Mastzellen | Linfociti | Medii mononuclearì | Grandi mononucleari | Forme di passaggio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A... F... | 43 | Giorni 63 | 65 | 4, 680, 000 | 9, 300 | 1:503 | 0.72 | 36.68 | 2.66 | 0 | 18 | 31.30 | 8.03 | 3.33 |
| F... G... | 16 | Mesi 13 | 89 | 3, 600, 000 | 5, 080 | 1:708 | 0.90 | 57.25 | 7.40 | 1.02 | 22.72 | 9.23 | 1.37 | 1.01 |
| A... N... | 23 | Giorni 148 | 86 | 4, 940, 000 | 6, 500 | 1:760 | 0.85 | 44.58 | 18.7 | 0 | 9.02 | 16.3 | 10 | 1.40 |
| G... G... | 60 | » 40 | 65 | 2, 580, 000 | 7, 000 | 1:368 | 1.30 | 49.12 | 2.10 | 0 | 20.78 | 22.23 | 1.27 | 4.50 |
| F... A... | 29 | » 45 | 66 | 3, 140, 000 | 9, 800 | 1:320 | 1 | 42.58 | 0.31 | 0 | 44.40 | 4.04 | 7.31 | 1.36 |
| S... D... | 59 | » 18 | 70 | 6, 440, 000 | 3, 750 | 1:1717 | 0.58 | 63.38 | 3.45 | 0 | 16.09 | 10.47 | 1.02 | 5.59 |
| D'A... G... | 17 | » 68 | 40 | 3, 420, 000 | 4, 000 | 1:855 | 0.57 | 60.03 | 0.62 | 1.24 | 24.37 | 12 | 1.12 | 0.62 |
| M... F... | 17 | » 13 | 79 | 5, 320, 000 | 5, 750 | 1:925 | 0.76 | 73.98 | 2.05 | 0 | 5.47 | 14.30 | 2.15 | 2.05 |
| D'A... R... | 15 | » 27 | 46 | 3, 760, 000 | 6, 333 | 1:593 | 0.56 | 63.26 | 0.54 | 0.54 | 8.10 | 18.37 | 7.57 | 1.62 |
| A... A... | 23 | » 29 | 78 | 4, 520, 000 | 6, 000 | 1:753 | 0.88 | 67.75 | 1.57 | 0.39 | 9.85 | 16.02 | 1.28 | 3.17 |
| S... A... | 17 | » 16 | 87 | 4, 100, 000 | 7, 000 | 1:585 | 1 | 66.97 | 0.76 | 0 | 6.85 | 13.08 | 10.81 | 1.53 |
| I... V... | 40 | Mesi 7 | 94 | 5, 450, 000 | 7, 500 | 1:726 | 0.90 | 66.94 | 4.98 | 0.45 | 19.49 | 4.98 | 2.26 | 0.90 |
| M... C... | 26 | Giorni 51 | 75 | 4, 800, 000 | 4, 750 | 1:1010 | 0.79 | 61.87 | 1.88 | 1.25 | 10.62 | 16.87 | 4.39 | 3.12 |
| L... V... | 21 | » 36 | 78 | 4, 300, 000 | 11, 750 | 1:365 | 0.83 | 56.72 | 3.36 | 1.68 | 10.08 | 21.43 | 5.46 | 1.27 |

Non credo prive di interesse alcune considerazioni sui diversi elementi del sangue in base ai risultati ottenuti.

L'emoglobina, nei casi da me studiati, andò da un minimo del 40 % ad un massimo del 94 %. In generale però la percentuale non si mantenne troppo bassa; poichè solo in due casi su 14 essa era al disotto della metà. Altrettanto può affermarsi per i globuli rossi; essi oscillarono infatti tra 2,580,000 e 6,440,000. Dalle cifre esposte si rileva facilmente come in nessun caso essi furono al disotto della metà; anzi in generale si mantennero in numero prossimo al normale.

Rispetto ai loro caratteri morfologici, nei preparati microscopici allestiti a fresco, solo in qualche caso potè riscontrarsi una lieve poichilocitosi. Non si notò mai presenza di globuli rossi nucleati.

Un notevole significato è stato dato specialmente in questi ultimi tempi alla determinazione del valore emoglobinico globulare.

L'Hayem servendosi delle variazioni a cui esso va soggetto in rapporto al numero dei globuli rossi, ha fatto una classificazione delle anemie (1). In generale si è d'accordo nel ritenere come più gravi le anemie caratterizzate da spiccata oligoemia ed abbassamento scarso o nullo del valore emoglobinico globulare, rispetto a quelle in cui (es. la clorosi) è molto abbassato il valore globulare in confronto alla cifra dei globuli rossi.

Nei casi da me studiati, il valore globulare oscillò tra 1.30 e 0.56; una sola volta fu superiore al normale, due volte fu uguale ad esso; nel rimanente dei casi (11 volte) fu inferiore, raggiungendo talora quasi la metà; ciò sta ad indicare come in genere l'emoglobina diminuisca più dei globuli rossi.

Se si tien conto delle considerazioni precedenti l'anemia che ha luogo nella febbre di Malta non è da considerarsi tra le più gravi.

Ed ora veniamo a considerare il comportamento dei globuli bianchi; nei casi da me studiati non mi fu dato di potere riscontrare un notevole abbassamento numerico dei leucociti; essi andarono da un minimo di 3,750 ad un massimo di 11,750; solo in pochi casi si ebbe un abbassamento notevole del loro numero; nella maggioranza dei casi invece la leucopenia fu molto lieve; in tre casi si ebbe leucocitosi.

Se si considera il numero dei globuli bianchi in rapporto a quello che si riscontra normalmente ed a quello dei globuli rossi dello stesso individuo affetto, tra i casi da me studiati, non è possibile rilevarne un solo in cui esistesse soltanto leucopenia accanto a reperto ematologico normale per gli altri elementi; cosicchè sono indotto a concludere che nella febbre di Malta ci troviamo dinanzi ad una particolare forma di anemia caratterizzata da diminuzione complessiva sia dei leucociti che degli eritrociti e dell'emoglobina.

E' da notare per altro che la leucopenia non è costante poichè talora fu dato riscontrare una vera leucocitosi. Ed ora veniamo a considerare la formula leucocitaria. Dall'esame dei diversi reperti ottenuti si rilevano dei fatti notevoli a carico di ciascuna varietà di leucociti. I polinucleati neutrofili andarono da un minimo di 36.68 ad un massimo di 73.98. Dall'esame dei singoli casi si de-

(1) Goggia. *Sul valore emoglobinico globulare*. Gazzetta degli Ospedali. Anno 1905, n. 4.

sume che la loro diminuzione non è nè costante, nè notevole. I linfociti si trovarono quasi costantemente diminuiti; però non mi fu dato mai osservare la loro totale scomparsa dal sangue come accadde a Spagnolio in tre casi su 14 studiati.

Riguardo ai mononucleati notai in tutti i casi un notevole aumento di essi; e principalmente dei medî mononucleati, contrariamente a quanto fu dato constatare al Trambusti.

Gli eosinofili si mantennero in quantità normale, ovvero un poco al disotto di essa. Non ne ho mai notato la scomparsa completa ed in ciò i miei reperti si differenziano alquanto da quelli di Spagnolio, il quale se si eccettuano due casi, nel resto (12 casi) notò sempre assenza completa degli eosinofili.

Solo in pochi casi notai eosinofilia marcata; in essi nessuna causa esisteva che avesse potuto determinare tale reperto, all'infuori della infezione del Bruce. E' da rilevare come si trattasse di individui ammalati da un tempo piuttosto lungo; poichè in un caso la malattia datava da circa 6 mesi, in un altro da più di un anno. Ciò ho voluto notare, benchè simile reperto non abbia mai osservato in altre persone sia pure ammalate da lungo tempo di febbre di Malta.

Le forme di passaggio furono in numero quasi normale; in alcuni casi furono osservate anche delle mastzellen.

Riassumendo: nella setticemia del Bruce per ciò che riguarda la formula leucocitaria si può dire che: i polinucleati neutrofili sono normali o lievemente diminuiti, così pure i polinucleari eosinofili; solo raramente si osserva qualche mastzellen.

Riguardo agli elementi mononucleari, i linfociti sono spesso diminuiti; i mononucleari grandi e medî sono in aumento costante ed anche notevole, specialmente questi ultimi. Le forme di passaggio sono pressappoco normali.

E' noto come sia stato accordato un alto valore alla mononucleosi nella produzione della immunità (Metchnikoff).

Nella febbre di Malta qualunque sia il valore che il tempo darà alla teoria del Metchnikoff non si può negare che l'organismo resiste per lungo tempo all'infezione; invece per ciò che riguarda la immunità alle recidive, debbo ricordare che in questa malattia esse non sono infrequenti.

Per rispetto alla eosinofilia, infine è da ricordare, come essa sia considerata in molte malattie infettive come un indice di convalescenza (1); quando gli eosinofili persistono durante la malattia significa che l'infezione non è di eccessiva gravità. Nei casi di febbre di Malta da me studiati a differenza di altre gravi setticemie, gli eosinofili non scomparirono mai, e concordemente la prognosi di questa malattia per rispetto all'esito fu generalmente favorevole.

In alcuni ammalati ho altresì ricercato se esistesse la reazione jodofila nel sangue.

E' noto come in diverse condizioni patologiche dell'organismo è dato riscontrare dentro il corpo di alcuni leucociti ed anche fuori, benchè più raramente,

---

(1) Bezançon et Labbè. Traité d'Hématologie. Paris, 1904.

alcuni granuli i quali hanno la proprietà di colorarsi in bruno-mogano, in seguito alla esposizione di un preparato fresco di sangue ai vapori del jodio. Sul valore di detta reazione non si è ancora sicuri, in quanto che non è ancora ben definita la natura della sostanza jodofila. Generalmente si ritiene che essa sia formata da glicogeno. Tale reazione è stata riscontrata positiva nel decorso di malattie infettive con focolaio. All'opposto una percentuale di leucociti con granuli jodofili, elevata e superiore a quella sempre bassa, che può riscontrarsi in condizioni fisiologiche, non fu dimostrata ancora da alcuno nel decorso di malattie tosso-infettive senza focolaio (1).

Nei casi da me osservati, eccettuato qualcuno in cui mi fu solo possibile, osservare qualche granulo bruno-mogano dentro pochi leucociti, non mi è stato possibile riscontrare come positiva, in nessun caso la reazione jodofila. Tali risultati, se sono attendibili le conclusioni alle quali si è arrivati circa il valore di tale reazione, starebbero ad indicare che nei casi di febbre di Malta da me studiati non avvenne localizzazione alcuna del micrococco del Bruce, tale da determinare un particolare focolaio infiammatorio.

* * *

Al chiarissimo Professor Feletti, che mi ha consigliato di intraprendere le presenti ricerche, sento vivo il bisogno di manifestare la mia sincera gratitudine.

(1) Comessatti. *Osservazioni ematologiche sulla reazione jodofila.* Rivista critica di Clinica medica. Anno 1907, n. 48.

V.

R.R. Spedali Riuniti di San Miniato

## Il sangue nell' infezione tifosa, con speciale studio intorno al comportarsi dei leucociti polimorfo-neutrofili considerati secondo lo schema dell' Arneth.

Osservazioni del dott. ALFREDO BUCALOSSI, direttore.

Numerosi sono gli studî di morfologia del sangue nelle diverse malattie, e numerosissimi sono quelli di morfologia del sangue nell'infezione tifica. Ma, mentre la maggior parte dei ricercatori si sono limitati a studiare sia le variazioni del contenuto emoglobinico, sia del numero dei globuli rossi o bianchi, sia della formula leucocitaria, pochi si sono occupati delle differenze, che i globuli bianchi neutrofili presentano nelle varie malattie, e nell'infezione tifica specialmente, quando si distinguano secondo il numero dei nuclei o delle divisioni

nucleari, come appaiono nei preparati di sangue fissati e colorati con i diversi metodi di colorazione e fissazione, o colorati a fresco con il Brillant-Cresylblau secondo il metodo di Cesaris-Demel, e delle alterazioni ch'essi presentano nel loro protoplasma studiati col metodo della colorazione a fresco col Brillant-Cresylblau e Sudan III secondo il metodo di Cesaris-Demel.

Lo studio dei leucociti neutrofili distinti secondo la divisione del loro nucleo, sia nell'individuo sano, che in condizioni patologiche, è uno studio abbastanza recente risalendo alle ricerche dell'Arneth (1904) il quale (dopo numerose ricerche) proponeva la divisione dei leucociti neutrofili a seconda del nucleo in 5 gruppi, e cioè: elementi ad un nucleo solo, a due nuclei o porzioni di nucleo, a tre, a quattro, a cinque. Delle diverse classi egli stabiliva delle suddivisioni a seconda di come sono aggruppate le varie forme di nucleo o porzioni nucleari se rotonde od allungate (vedi tavole).

L'Arneth dopo numerose osservazioni deduceva, che il rapporto numerico fra i varî leucociti neutrofili distinti secondo le loro divisioni nucleari è negli individui sani, ad eccezione di leggere oscillazioni, costante; ed è costituito dalle cifre seguenti: 5 % per la prima classe o leucociti ad un nucleo solo; 35 % per la seconda classe o leucociti a due nuclei o divisioni di nucleo; 41 % per la terza o leucociti a tre nuclei o divisioni di nucleo; 17 % per la quarta o leucociti a quattro nuclei o divisioni di nucleo; 2 % per la quinta o leucociti a cinque nuclei o divisioni di nucleo.

Nei casi patologici questo rapporto si altera, e L'Arneth dà il nome di *isocitosi* alla disposizione numerica fisiologica dei leucociti neutrofili secondo i dati da lui stabiliti, di *anisocitosi* alla disposizione che si allontana dal tipo normale; chiama inoltre col nome di *isonormocitosi* quei casi nei quali tanto il numero complessivo quanto la disposizione numerica dei neutrofili è normale, *anisonormocitosi* quando, pure essendo normale il numero, nè è alterata la disposizione numerica; *isoipercitosi* quando pure essendo aumentato il numero dei neutrofili è normale la disposizione numerica, *anisoipercitosi* quando si ha aumento del numero dei neutrofili ed alterazione della loro disposizione numerica, *isoipocitosi* e *anisoipocitosi* ai due fatti opposti. L'Arneth deduce inoltre dal numero dei nuclei l'età dei neutrofili, ed ammette che la cellula più giovane sia rappresentata da quella ad un sol nucleo, la più vecchia da quella a maggior numero di nuclei o di divisioni nucleari.

Pochi sono i lavori di ematologia eseguiti seguendo lo schema dell'Arneth, al quale schema e più specialmente alla sua interpretazione sono state fatte critiche diverse dal Fleisch, dal Grüneberg e dal Gravitz, il quale ultimo attribuisce la frammentazione e pluralità del nucleo delle cellule neutrofile all'azione dei liquidi fissatori e coloranti. In Italia ha fatto un pregevole studio sui leucociti neutrofili secondo lo schema dell'Arneth il dottor Gibelli, che ha studiato sperimentalmente nei cani le modificazioni della curva leucocitaria nel decorso acuto di alcune malattie tossiche ed infettive d'indole chirurgica.

Senza voler per ora, entrar in merito all'interpretazione data dall'Arneth sull'età dei neutrofili secondo il numero delle divisioni nucleari, ho osservato, come frutto di numerosissime osservazioni, che la disposizione numerica dei leucociti neutrofili secondo lo schema dell'Arneth, segue in *alcuni gruppi di malattie* e fra queste principalmente *nel tifo, una legge costante*, che unita agli altri dati di ematologia fornitici in questa malattia, può insieme agli altri segni clinici o sperimentali (sierodiagnosi, ecc.) esser di valido aiuto nella diagnosi di tale infezione. Credo che contro i miei resultati abbiano meno valore le obiezioni, che *le divisioni nucleari nei leucociti neutrofili siano effetto dei liquidi fissatori e coloranti*, in quantochè avendo di ciascuna osservazione fatti preparati di sangue *fissati e colorati con i più svariati metodi di fissazione e di colorazione*, e fatti sempre preparati colorati a *fresco col Brillant-Cresylblau secondo il metodo di Cesaris-Demel*, e, *quindi senza azione di liquidi fissatori, la disposizione numerica dei neutrofili secondo lo schema dell'Arneth è stata presso a poco costante per la medesima osservazione, nei diversi preparati.*

Non essendosi però le mie ricerche limitate allo studio della disposizione dei leucociti neutrofili secondo lo schema di Arneth, ma, usufruendo di un largo materiale fornitomi dallo spedale da me diretto, estese anche alle altre ricerche di morfologia del sangue, credo utile riferirne i resultati portando così anche il mio modesto contributo agli studî del sangue nelle diverse infezioni e più specialmente nell'infezione eberthiana.

*Metodi di ricerca.* — Per la presa del sangue ho scelto il lobulo dell'orecchio per la sua minore sensibilità e perchè essendo ben vascolarizzato forniva facilmente la quantità sufficiente di sangue per tutte le ricerche, e per la facilità maggiore di pulirlo e disinfettarlo. Per la determinazione dell'emoglobina mi sono servito dell'emometro di Fleischl, per il conteggio dei globuli rossi e bianchi dell'apparecchio di Thoma-Zeiss avendo cura di fare la conta di numerosi quadratini, in più e diverse preparazioni deducendone poi la media, e ciò allo scopo di rendere meno sentiti gli errori dovuti a tale strumento e metodo di ricerca. Faceva sempre un preparato a fresco, e 6 preparati colorati a fresco, due colorati col Brillant-Cresylblau, quattro col Brillant-Cresylblau e Sudan III, secondo i metodi descritti da Cesaris-Demel, per lo studio delle possibili alterazioni cromatiche degli eritrociti e delle alterazioni delle granulazioni protoplasmatiche dei leucociti e delle divisioni nucleari dei polimorfonucleati. (Quest'ultimo metodo di studio è stato da me applicato dal luglio 1906 epoca nella quale fu reso di pubblica ragione da Cesaris-Demel).

Allestivo inoltre 10 vetrini coprioggetti 18 × 18 avendo cura che il sangue mi ci si distendesse uniformemente, vetrini che rapidamente essiccavo.

Di questi, due ne coloravo con la seguente soluzione (jodio sublimato gm. 1, ioduro di potassio gm. 3, emulsione gommosa satura in acqua distillata gm. 100) per lo studio della *reazione iodofila*, 3 fissavo per 24 ore nella solu-

zione di Nikiforoff (alcool assoluto ed etere solforico a parti uguali), 2 fissavo in alcool assoluto per un'ora, due al calore a secco su lamina di rame per mezz'ora a 118°, uno coloravo direttamente senza fissazione con la miscela colorante May-Grünwald.

Dei vetrini fissati nella miscela di Nikiforoff, due coloravo con la seguente miscela colorante (eosina cristallizzata cgm. 5, ematossilina gm. 2, acqua stillata, alcool assoluto, glicerina ana gm. 100, acido acetico glaciale gm. 10, allume gm. 1 invecchiata per più di un mese) tenendovi immersi i preparati per circa due ore, e rinforzando il colore dell'eosina nel caso questo colore fosse venuto poco intenso immergendoli per 10 minuti in una soluzione satura acquosa di eosina Grübler. (Con questa colorazione si rendono evidenti e ben distinte le divisioni nucleari); uno coloravo prima con la soluzione alluminica di ematossilina e poi con la soluzione satura di eosina.

I vetrini fissati con alcool assoluto coloravo con il metodo di Michaelis (soluzione acquosa bleù di metilene 1 % parti 25, alcool assoluto parti 25, soluzione acquosa di eosina 1 % parti 12, acetone parti 28, mescolare 1 cmc. delle due soluzioni) o con la soluzione colorante di Giemsa; i vetrini fissati al calore coloravo con la miscela colorante triacida di Ehrlich acquistata da Merck.

Di ogni malato facevo 3 o 4 osservazioni per settimana ripetendole anche ogni qualvolta l'andamento della malattia mi avesse fatto dubitare qualche ripercussione sulla morfologia del sangue. Avevo cura di fare le mie osservazioni sempre alla medesima ora e cioè alle ore 10 del mattino, lontano quindi dall'influenza dei pasti. Nelle medesime sedute prendevo anche il sangue per averne il siero per la sierodiagnosi di Widal e per l'esame culturale.

Tanto nei preparati fissati e colorati secondo i metodi sopradescritti, come nei preparati colorati a fresco col Brillant-Cresylblau, conto per lo meno 100 leucociti per ogni preparato distinguendoli secondo la distinzione da me adottata e che riferisco più in basso di *polimorfonucleati neutrofili, cellule eosinofile, grandi mononucleati e forme di passaggio, polimorfonucleati basofili, linfociti.* Di poi per ogni preparato conto 100 polimorfonucleati neutrofili distinguendoli fra loro secondo il numero dei nuclei o divisioni nucleari secondo lo schema dell'Arneth; faccio la media delle diverse conte e stabilisco la *formula leucocitaria* e lo *schema dei neutrofili* distinti secondo le divisioni nucleari per ciascuna osservazione (vedi tavole).

Nello stesso tempo tengo nota sia per i preparati colorati a fresco col Brillant-Cresylblau, col Brillant-Cresylblau e Sudan III, delle alterazioni cromatiche degli eritrociti e delle granulazioni dei leucociti, ed osservando inoltre i preparati colorati con la soluzione gommosa jodo-iodurata della *reazione iodofila dei leucociti.*

Prima di esporre i resultati delle mie ricerche credo utile esporre i criterî in base ai quali ho distinto i diversi leucociti. Seguendo presso a poco la classa-

zione dell'Ehrlich ho distinto col nome. 1. *Leucociti polimorfonucleari neutrofili, i leucociti più numerosi (costituendo i $^2/_3$-$^3/_4$ di tutti i leucociti) che hanno un diametro medio di* 10 μ, *pur trovandosi forme più grandi e forme più piccole, che sono poli- o polimorfonucleati (ed è sul loro nucleo che possono presentare le più svariate figure sul che è fondato lo schema dell'Arneth). Il nucleo loro ricco di cromatina si colora assai intensamente con l'ematossilina, col bleù di metilene, con la tionina, ecc.; con la miscela triacida di Ehrlich si colora in verde. Il protoplasma non ha quasi affinità con le materie coloranti, con la miscela di eosina e bleù di metilene rimane incoloro, con l'ematosilina ed eosina assume un color roseo, e col triacido si colora in roseo, ed è caratteristico per contenere delle finissime granulazioni chiamate neutrofile.*

2. *Cellule eosinofile, poco più voluminose delle precedenti, posseggono nucleo polimorfo di rado con più di tre divisioni nucleari, e presentano nel loro plotoplasma delle grosse granulazioni che hanno grande affinità per i colori acidi, colorandosi intensamente con l'eosina (nelle colorazioni con eosina e bleù di metilene, eosina e ematossilina), con la fucsina acida (nella colorazione con la triacida di Ehrlich) nel sangue normale* 2-4 %. — 3. *Leucociti basofili, di dimensioni poco differenti dai polimorfo-neutrofili, il protoplasma possiede una granulazione grossa che si può mettere in evidenza solo con i colori basici, (per es. col bleù di metilene si colorano in violetto) sono rari nel sangue normale* 0-5 %.

4. *Grandi mononucleati e forme di passaggio, sono grosse cellule sferiche due o tre volte più grandi dei globuli rossi, con nucleo grosso debolmente colorabile con ampio protoplasma liscio che si colora difficilmente; se il nucleo è un po' insenato si chiamano forme di passaggio (essi costituiscono il* 3-5 % *dei leucociti).*

5. *Mielociti, rari o assenti nel sangue normale.*

6. *Linfociti, dei quali alcuni grandi poco più di un globulo rosso (linfociti piccoli)* altri grossi anche il doppio *forniti di nucleo rotondo ovale raramente un po' lobato, fortemente colorabile (con l'ematossilina in bleu, col bleu di metilene in bleu, col triacido in verdognolo) e protoplasma che si colora debolmente sia con l'eosina, sia col triacido in rosa, essi costituiscono circa il* 20 % *dei leucociti nel sangue normale.*

7. *Forme di irritazione di Türk che io non ho mai riscontrato nel tifo.*

Esposti così i metodi di ricerca eccomi a riassumere brevemente i resultati, quali appaiono dalle tavole annesse.

*Emoglobina.* — Non sto a riportare la numerosa letteratura sull'argomento; dirò che tutti i ricercatori sono concordi nel ritenerla sempre diminuita nell'infezione tifica, senza trovarsi però d'accordo nè sul grado di tale diminuzione, nè sul periodo di tempo nel quale si avvera la massima diminuzione; così, mentre, per citare alcuni, Iaksch, Halla e Sörensen la trovarono qualche volta in proporzioni normali ed in generale poco diminuita, Castellino invece ha trovato anche delle forti diminuzioni fino a 25-30 %; mentre alcuni trovarono che

la diminuzione dell'emoglobina decorre parallelamente alla diminuzione del numero dei globuli rossi, altri come Picchi e Pieraccini, ecc., trovarono invece che il sangue dei tifosi perde meno di emoglobina, che non di globuli rossi con aumento del valore globulure. Dalle mie ricerche (vedi tavole) risulta che *l'emoglobina nell'infezione tifica di media intensità diminuisce, ma non in modo sensibile toccando la media del l'80 %, con un minimo di 57 % (quale si è osservata in 19ª giornata di malattia nell'osservazione* XX).

*Che la diminuzione dell'emoglobina decorre in questa malattia contemporaneamente a diminuzione del numero di globuli rossi, pur essendo la diminuzione dell'emoglobina maggiore che non la diminuzione dei globuli rossi di modo che il valore globulare è leggermente inferiore al normale. Nel periodo di apiressia e di convalescenza aumentano tanto la quantità dell'emoglobina come il numero dei globuli rossi; quest'ultimi però in modo più sensibile. Nei casi complicati a gravi fatti emorragici si ha notevole diminuzione tanto dell'emoglobina quanto dei globuli rossi con spiccata diminuzione del valore globulare,* (vedi osservazioni XXIX, XXX, XXXII) *nei casi infine complicati a suppurazioni tanto la diminuzione dell'emoglobina, come del numero dei globuli rossi è ancora più marcata.*

*Globuli rossi.* — Non sto nemmeno di questo argomento a riportare la numerosissima letteratura; dirò solo che tutti i ricercatori sono d'accordo nel ritenerne diminuito il loro numero nella febbre tifoide, senza però trovarsi d'accordo nè sul grado di tale diminuizione nè sul periodo di malattia in cui la deglobulizzazione è maggiore.

Dalle mie r cerche posso dedurre che *nell'infezione tifica di media intensità i globuli rossi diminuiscono, ma non in modo molto sensibile,* con una media di oltre 4,500,000 ed un minimo di 3,095,000 nell'osservazione XIII, che nel periodo di convalescenza i globuli rossi tornano a ritornare nel loro numero normale.

Poche alterazioni morfologiche, sono state notate dai diversi ricercatori a carico dei globuli rossi nel sangue dei tifosi; così è stata notata, mantenersi in generale la tendenza di essi a disporsi a pile, si è molto raramente osservata *poichilocitosi* e presenza di *ombre di globuli rossi* (Maragliano, Castellino); da alcuni (Vanlair, Masius, Ehrlich, Gabritschewski) è stata notata presenza di *microciti* e di *policromatofilia. Emazie nucleate* non sono state mai ritrovate da Türk, da Picchi e Pieraccini in un sol caso, da Einhorn in una recidiva, da Castellino in convalescenza, da Iez dopo un'enterorragia. La degenerazione granulare basofila dei globuli rossi non è stata mai ritrovata da nessun ricercatore, mentre sono stati qualche volta trovati nell'infezione tifica globuli rossi colorabili col bleù di metilene col metodo Poggi: pochi autori hanno studiato la colorabilità dei globuli rossi nell'infezione tifica con la colorazione a fresco col Brillant-Cresylblau secondo il metodo di Cesaris-Demel.

Dalle mie osservazioni risulta che i globuli rossi nel tifo presentano poche e rare alterazioni morfologiche; ho osservato discreto numero di globuli rossi

policromatici nell'osservazioni XI, XIII, XVI, XVII, XXII, XXIX, XXXII, *comparsa della colorazione descritta da Cesaris-Demel con granuli colorati in rosso viola e filamenti in bleù nell'osservazioni* XVI, XXVII, XXIX, *comparsa di normoblasti nell'osservazioni* XXII.

*Globuli bianchi.* — Sono stati gli elementi più studiati nell'infezione tifica ed anche di questo argomento non starò a riportare la letteratura assai numerosa. Dirò soltanto che mentre Virkoff aveva ammesso che anche in questa malattia esistesse una leucocitosi, subito dopo, Halla, Tumas, Koblark, Limbeck, Pick, Iaksch, Reinert, Rieder, Klein, Grawitz furono concordi nell'ammettere che nel tifo si ha frequentemente diminuzione del numero dei globuli bianchi.

In Italia Aporti e Radaelli studiando 24 casi di tifo, trovarono che il numero dei globuli bianchi oscilla nei limiti normali, per aumentare nei primi giorni di convalescenza, nel quale periodo la leggera leucocitosi è data dall'aumento delle forme monucleari.

Picchi e Pieraccini non trovarono mai nel tifo leucocitosi o solo come espressione di complicazione, ma invece una certa tendenza alla leucopenia, con aumento dei linfociti alla fine del periodo febbrile, in modo da avere in questo periodo una linfocitosi associata ad una leucopenia polinucleare. Giudiceandrea notò leggera diminuizione del numero dei leucociti senza arrivare però ad una vera leucopenia con aumento nel numero dei linfociti, in modo da costituire ciò che Giudiceandrea chiama *fase-linfocitica* al termine del periodo febbrile.

Deganello osservò nell'infezione tifosa sempre notevole leucopenia fin dalla prima settimana di malattia.

Tutti i ricercatori sono concordi nell'ammettere diminuizione ed anche scomparsa delle cellule eosinofile nel sangue dei tifosi, per non ricomparire o ritornare normali, che alla fine del periodo febbrile.

Dalle mie ricerche resulta che *nella febbre tifica il numero dei leucociti subisce una notevole diminuizione con una media al disotto di* 4,000 *ed un minimo di* 2,500 *come si è avuto nell'osservazione* XVIII.

*Che tale diminuizione già evidente nel primo settenario si rende più accentuata fra il terzo e quarto settenario di malattia, per ritornare il numero dei leucociti nei limiti normali a convalescenza avanzata. Che tale diminuizione avviene a carico dei polimorfo-nucleari neutrofili e delle cellule eosinofile, avendosi invece avuto un aumento percentuale dei linfociti più accentuato nel terzo e quarto settenario fino ad avere in alcuni casi inversione della formula leucocitaria. I linfociti nella febbre tifica si ritrovano nelle due forme di grandi e di piccoli prevalendo alle volte una forma, alle volte l'altra, senza però grandi differenze fra le due forme. Debbo notare che nelle osservazioni* XXIX, XXX, XXXI *e* XXXII *nelle quali si ebbe esito in morte non si verificò l'aumento dei linfociti, che si mantennero invece in numero inferiore al normale.*

*Le cellule eosinofile scompaiono in genere nella febbre tifoide per ricomparire alla fine del periodo febbrile o in convalescenza; la loro ricomparsa ed il loro ritorno nei limiti normali segna la fine della malattia.*

*I grandi mononucleati e le forme di passaggio non presentano durante il corso della febbre tifoide niente di anormale; i leucociti basofili mancano in generale durante il decorso del tifo.*

*Reazione iodofila.* — La reazione iodofila è stata studiuta durante il corso della febbre tifoide da numerosi ricercatori con resultati però non concordanti fra loro. A comodo di studio ho distinto col Kaminer tre forme di reazione iodofila nei leucociti e cioè: α, *colorazione diffusa, nella quale il protoplasma si colora col jodio in rosso ed il nucleo rimane incolore;* β, colorazione granulare e circoscritta, *granuli bruni e zolle dello stesso colore che possono anche occupare tutto il protoplasma e che si possono ritrovare in molto minor quantità anche nel nucleo*); γ, *metamorfosi perfetta del protoplasma, che si colora nettamente in bruno restando il nucleo incolore.*

Dalle mie ricerche risulta che *la reazione iodofila è rara durante il decorso della febbre tifoide ed assume soltanto nei pochi leucociti che la presentano la forma* α.

DEGENERAZIONI ALBUMINOIDEE E DEGENERAZIONE GRASSA DEI LEUCOCITI. — Il professor Cesaris-Demel in una comunicazione fatta alla Reale Accademia di Torino nel giugno 1906 ed in altre successive rese noto che, adoperando il metodo della colorazione a fresco del sangue col Brillant-Cresylblau, o col Brillant-Cresylblau associato al Sudan III, oltre ad alterazioni nucleari, cui diede importanza secondaria, si potevano notare nei leucociti circolanti in conseguenza di cause tossiche delle vere alterazione degenerative albuminoidee che riassumeva nelle seguenti forme:

1° *Fusioni delle granulazioni leucocitarie in masse sempre più grosse;*

2° *metacromasia distinta di alcune granulazioni prima di fondersi o delle masse derivanti da queste fusioni di fronte alle granulazioni non ancora alterate;*

3° *scoloramento* (*talora ineguale*) *con rigonfiamento di tutte o di alcune granulazioni.*

Associando poi il Sudan III, Cesaris-Demel ha potuto osservare una vera e propria *degenerazione grassa dei leucociti, sia dei polinucleati come dei mononucleati, che può essere o non preceduta delle ricordate degenerazioni albuminoidee.* Secondo Cesaris-Demel quando le alterazioni degenerative sono diffuse ad un gran numero di leucociti circolanti questo fatto è indice di un'intossicazione per via ematogena, od avente azione specifica o preponderante sul sangue; quando invece interessano pochi elementi, ma questi in modo intenso, possono essere indizio di un processo degenerativo o infiammatorio locale. Avendo l'autore inoltre osservato, che mentre in alcuni casi tale degenerazione grassa era scarsa o mancante nella maggior parte dei leucociti, comparivano invece

nel sangue alcuni leucociti sovraccarichi di gocciole di grasso con scomparsa di tutti gli elementi granulari del protoplasma ed in cui il nucleo poco colorabile si trovava nascosto da tali gocciole di grasso; ritenne questi elementi come *derivanti da un focolaio infiammatorio acuto o cronico locale* (come se fossero cioè *corpuscoli purulenti* ritornati in circolo).

Hanno ricercato tali degenerazioni, e più specialmente la degenerazione grassa e comparsa di corpuscoli purulenti di Demel, fra le altre malattie anche nel tifo, il dottor Torri il quale in tre casi di cui, uno con temperatura di 38,6, uno con temperatura di 39, ed uno di 40,3 trovò soltanto lieve e modiocre degenerazione grassa dei leucociti con assenza di corpuscoli purulenti. Quarelli e Buttino, Cormesatti, De Marchis, che trovarono discretamente rara la degenerazione grassa dei leucociti nel tifo con assenza di corpuscoli purulenti, il De Marchis non avendo trovato nel tifo altro che dei leucociti con 3 o 4 piccole granulazioni sudanofile.

Avendo avuto occasione di studiare queste degenerazioni in svariate malattie, ed anche in via sperimentale (di cui dirò in una prossima memoria) ho creduto utile a comodo di studio di distinguere i leucociti, che, con la colorazione Demel presentano fatti di degenerazione grassa nelle seguenti categorie:

a) *leucociti con nucleo integro e ben tingibile presentanti nel protoplasma a' gocce adipose fini, a'' gocce adipose di media grandezza, a''' gocce adipose grandi;*

b) *leucociti con nucleo alterato e poco tingibile presentanti nel protoplasma b' gocce adipose di grandezza media, b'' gocce adipose grandi* (veri corpuscoli purulenti di Demel).

Dalle mie ricerche risulta, che nell'*infezione tifosa si trovano raramente leucociti che presentino, colorati col Brillant-Cresylblau, fatti di degenerazione albuminoidea nel loro protoplasma; abbastanza rari appaiono nel decorso del tifo i leucociti, che colorati col Brillant-Cresylblau e Sudan III presentino fatti di degenerazione grassa* (10-15 %) *la quale si presenta soltanto sotto la forma di leucociti a nucleo ben conservato e tingibile con scarse granulazioni sudanofili fini. Nei casi di tifo complicati a fatti bronco-polmonari gravi od a ascessi, possono comparire anche leucociti con nucleo poco colorabile e granulazioni sudanofile grandi* (*corpuscoli purulenti di Demel*).

(*Continua*).



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XV. Roma, luglio 1908 Vol. XV-M. (fasc. 7).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Ettore Marchiafava

## Intorno all'esistenza di un'endocardite da tossine batteriche.

Ricerche sperimentali per il dott. FRANCESCO FULCI.

Lo studio dell'infiammazione dell'endocardio era sino alla metà del secolo decimottavo assai poco progredito.

Infatti esistevano soltanto i lavori di Wieusseux (1641-1716), Lancisi (1654-1720), Albertini (1672-1733), Morgagni (1681-1771), Sénac (1693-1770) i quali avevano molto contribuito a migliorare le conoscenze dei medici antichi sulla costituzione e funzionalità del cuore, conoscenze così imperfette che avevano sino allora impedito uno studio sufficiente ed esatto delle malattie di esso.

Ma dopo le osservazioni di Corvisart (1), il Kreysig (2) è stato veramente il primo a cui tocca il merito incontestato di aver saputo dimostrare da un materiale sparso l'esistenza di una infiammazione dell'endocardio, richiamando l'attenzione sopra l'importanza di questa sierosa per lo studio delle malattie cardiache.

Ed infatti Laennec stesso (3), che dapprima aveva dubitato della possibilità della flogosi endocardica, finì con il riconoscerla, sebbene la considerasse come una malattia molto rara.

Bouillaud (4), che introdusse nella scienza il nome di « Endocardium » e di « Endocarditis », seppe ben mettere in rilievo la correlazione tra il reumatismo e l'endocardite. Egli però considerò questa non come una complicazione, ma come una localizzazione speciale del reumatismo. All'endocardite « semplice ed infiam-

matoria » da reumatismo egli opponeva una seconda forma che si riscontra nelle malattie dette tifoidi, putride o settiche; distinse inoltre le forme primitive dalle secondarie; contrariamente al Laennec, notò la frequenza di tali affezioni.

E' dunque Bouilland che sin dal 1835 ha individualizzato l'endocardite, detta più tardi ulcerosa, e non il medico inglese Senhouse Kirkes (5), le cui prime osservazioni datano dal 1853. Del resto, come osserva giustamente l'Huchard, « entrambi si sono ingannati: il primo ammettendo una semplice coincidenza dello stato tifoide con l'endocardite; il secondo facendola dipendere unicamente dal distacco delle connessioni fibrinose nel cuore e dal loro ulteriore mischiarsi nel sangue ».

Nel 1839 il Pigeaux (6) benissimo si esprimeva in questi termini: « Une source non moins abondante et pourtant fort peu exploitée de causes propres à développer l'endocardite est assurément l'altération du sang; c'est peut-être la seule qui agisse certainement ».

Nel 1855 il Rokitanski fu il primo (7) che, studiando le ulcerazioni valvolari nell'endocardite maligna, descrisse delle masse grigiastre formate da granuli, i quali erano contenuti in una sostanza gelatinosa, e non si alteravano nè con gli acidi, nè con gli alcali. Non discusse la natura, nè il significato di essi, ma con si pochi dati definì i caratteri dei microrganismi, senza conoscerli.

Le osservazioni del Rokitanski furono l'anno seguente confermate da Beckmann e Virchow (8), essendosi da questi riconosciuta la presenza di zooglee nelle granulazioni grigiastre, zooglee che poi il Virchow considerò come masse difteriche, le quali esistevano nel sangue, dove, accrescendosi, acquistavano proprietà di impiantarsi sulla superficie interna del cuore ed estendersi.

Il Virchow però (9) sosteneva che l'endocardite fosse una complicazione dell'affezione piemica, mentre alcuni osservatori la consideravano come una conseguenza diretta di essa ed altri la ritenevano, almeno in alcuni casi, causa dello stato generale grave.

Così Friedreich (10), a secondo del decorso clinico, dava delle endocarditi una divisione che ancora oggi si potrebbe accettare. Egli distingueva due gruppi principali: la forma acuta e la cronica e tra queste, come poco importante, l'endocardite con formazione di vegetazioni.

In seguito da Schnitzler (11) fu distinta una forma speciale ed indicata con il nome di « endocardite ulcerosa ». Questa, detta anche piemica, fu messa di fronte alla reumatica.

A Oppolzer (12) si deve la prima denominazione di « endocardite produttiva ».

Intanto una grave quistione si agitava sulla presenza o meno di vasi sanguigni sulle valvole cardiache. Secondo le ricerche del Luschka (13) le valvole semilunari del cuore e le atrio-ventricolari sarebbero ricchissime di vasi sanguigni anche nelle condizioni normali. Ma le osservazioni sue, sebbene accettate da eminenti autori [Baccelli (14), Bamberger (15), Duchek (16), Frerichs (17),

Dusch (18), Rosenstein (19), e specialmente dal Köster (20) e dal Krausen (21)], furono contradette da Kölliker (22), Virchow (23), Joseph Ludwig (24), Langer (25), Coen (26), Darier (27), Manzone (28).

Seguirono i lavori di Charcot e Vulpian (29), Lancereaux (30), Hardy e Bernier (31), Duguet e Hayem (32), Martineaux (33), Simonet (34), Durozier (35), Desnos e Huchard (36), Brouardel (37) e quello importante del Winge (38), che in un caso di « mycosis endocardii », come ancora spesso si chiamava l'endocardite ulcerosa, dimostrò sulle valvole cardiache dei filamenti di funghi, che si trovavano anche in altri focolai embolici.

Successivamente il Virchow (39) in una puerpera con perimetrite, difterite dell'intestino crasso, peritonite, notò sulla valvola mitrale un coagulo di aspetto cotennoso, meravigliandosi della sua rassomiglianza con le masse difteriche. Analoghe formazioni egli descrisse nei canalicoli uriniferi della sostanza piramidale del rene. Benchè non vi avesse riscontrato dei germi, considerò il processo come di natura parassitaria.

Anche in una puerpera Heiberg (40) notò una endocardite ulcerosa e descrisse nelle escrescenze dei germi analoghi a quelli dimostrati dal Winge nel suo caso. Fece delle esperienze negli animali inoculando delle piccole particelle di escrescenze valvolari nella cavità peritoneale di un coniglio e nella vena dell'orecchio di un altro. Quest'ultimo morì poco dopo l'operazione, mentre il primo rimase sano.

Anche il Winge aveva inoculato piccoli pezzi dei depositi valvolari sotto la cute di un coniglio, senza ottenerne alcun risultato. Più fortunato fu l'Eberth (41), il quale potè dimostrare la natura parassitaria dei casi di endocarditi osservate, iniettando dei piccoli frammenti valvolari nella cornea di un coniglio ed ottenendo cheratite e panoftalmite.

Alla pubblicazione di Heiberg seguì una serie di comunicazioni simili da diversi autori. Si ebbero infatti i lavori di Wedel (42), Larsen (43), Burkart (44), Eisenlohr (45), Maier (46), Lehmann e won Deventer (47), Eichhorst (48), Gerber e Birch-Hirschfeld (49). Anche questi ultimi fecero esperienze sugli animali e in tre conigli, inoculando nella cornea frammenti dei depositi valvolari, poterono osservare cheratiti e panoftalmiti.

Ma in questo tempo il Klebs (50) si guadagnava il più grande merito per la più precisa determinazione della natura parassitaria dell'endocardite acuta.

Già sin dal 1875 egli aveva affermato che tutte le forme di endocarditi sono di natura micotica, confermando ciò con la comunicazione di alcuni casi clinici. Ma nel 1877 egli riaffermò questo concetto, riferendo di 27 casi di flogosi endocardiche, studiate da lui e dal suo assistente, nelle quali erano stati costantemente riconosciuti dei germi. Sostenne perciò energicamente una distinzione etiologica (poichè nella forma reumatica aveva riscontrato una specie diversa di germi, che indicò con il nome di « monadine ») ponendo di fronte alle endocar-

diti reumatiche o monadistiche, le forme settiche. Non ammettendo l'endocardite verrucosa come forma a sè, la considerava o come secondaria ad un'endocardite settica o come uno stadio iniziale di un'endocardite monadistica.

Si era perciò al concetto esatto dell'origine microbica di ogni specie di endocardite acuta e mentre si cercava, come dice il Vitti, di estendere questo concetto dell'infettività anche all'endocardite vegetante, tuttavia la forma ulcerosa fu quella su cui sempre più rivolsero la loro attenzione i singoli osservatori, fra cui allora Cayley (51), Purser (52), Mygim (53).

Però mentre il Klebs sosteneva che i germi giungono sulle valvole cardiache trasportati dal sangue, che circola nel cuore e aderiscono a quelle, facilitati dallo sfregamento dei veli valvolari nell'atto di chiusura degli orifizi cardiaci, il Köster, il quale considerava l'endocardite verrucosa come una forma di flogosi acuta a decorso più lento, ma determinata sempre dai cocchi come l'ulcerosa, ammetteva che i germi arrivano alle valvole cardiache per i vasi propri di essi, a guisa di emboli.

Stabilita però la mancanza di vasi nelle valvole normali, resta esclusa la possibilità dell'origine embolica per l'endocardite che si sviluppa su valvole perfettamente sane.

* * *

Se dall'Eberth nel 1872 si era avuta la prova sperimentale del potere infettivo dei germi riscontrati nell'endocardite ulcerosa, inoculandoli nella cornea dei conigli, l'indagine sperimentale, stabilita dal Rosenbach (54) nell'istituto di Cohnheim, contribuì molto a far valutare l'importanza del rapporto etiologico nelle varie forme di flogosi endocardiche, potendosi meglio e intieramente concordare i risultati dell'esperimento con le osservazioni della patologia umana.

Il Rosenbach, lese le valvole aortiche nei conigli con una sonda, introdotta dalla carotide destra, ottenne sperimentalmente il quadro tipico dell'endocardite ulcerosa, quando con la introduzione dello strumento giungevano al cuore i germi patogeni. Egli però distinse questo squisito processo infettivo dai semplici depositi di fibrina, che in qualche caso ottenne sui punti lesi dell'endocardio.

Prima del Rosenbach, insufficienze valvolari sperimentali erano state determinate dal Berker (55), Cohnheim, Klebs (56), ma con diversi intendimenti.

Nel 1879 comparve una comunicazione di Hamburg (57), il quale combatteva l'opinione che tutte le endocarditi fossero di origine micotica e l'anno successivo si ebbe quella del Marchiafava (58), il quale attribuiva indubbiamente ai germi l'insorgere della flogosi endocardica osservata.

Nel 1881 il Litten (59) rigettava la distinzione di endocarditi ulcerose e verrucose per l'esistenza fra di esse di graduali differenze. Riconoscendo nelle ricerche di Köster e Klebs la prova che tutte le endocarditi sono di natura batterica, le considerava come sintomo, come una complicazione della setti-

coemia, equivalente alle alterazioni dei varî organi. Dal punto di vista etiologico distingueva una forma benigna ed una maligna.

Questa classificazione con leggere modifiche fu accettata in seguito anche da Harbitz (60), ma contro di essa si è dichiarato il Mikaelis (61) il quale, partendo dai risultati clinici, osserva che la distinzione di Litten non corrisponde alla realtà, poichè l'endocardite gonorroica, da lui enumerata tra le forme maligne non purulente, può condurre spesso ad ascessi metastici.

Nello stesso anno in cui scriveva il Litten, comparvero i lavori di Overbeck (62), Petrone (63), Netter (64), il quale per il primo stabilì che i microbi esistevano nel sangue degli ammalati durante la vita e che l'endocardite « n'est pas une maladie spéciale, mais une des manifestations de plusieurs états infectieux ».

L'anno successivo il Leyden (65), parlando dell'endocardite nella difterite, la considerava come illusoria. Ma la possibilità di una flogosi dell'endocardio secondaria ad infezione difterica era stata sin dal 1872 affermata da Bouchut (66) e poi da Labadie-Lagrave (67), Hovard (68) e recentemente anche da Roosen-Runge (69). La contrastavano però Calandreau-Dufresne (70), Parrot (71) e Beau-Verdeney (72).

Baumgarten (73) intanto pretendeva che nelle endocarditi lo stafilococco piogeno aureo producesse le vegetazioni, lo streptococco piogeno le ulcerazioni. I fatti però analizzati non permettono tale asserzione.

Seguirono i lavori di Smith e Northrop (74), Osler (75), Grancher (76), Marchiafava (77), Perret e Rodet (78), Denucé (79), i quali avevano riconosciuti dei cocchi nei casi di flogosi endocardiche considerate.

Fino allora perciò erano stati notati nei prodotti endocarditici dei germi. Ma questi appartenevano ad una sola o a più specie di microbi?

Klebs veramente aveva distinto due specie di cocchi, ma i caratteri morfologici, che ne aveva descritto, erano insufficienti per ammetterle con sicurezza.

La prima comunicazione sui risultati di culture pure in seguito ad endocarditi ulcerose si deve a Weichselbaum, il quale, in un lavoro pubblicato dal Philipowicz sotto la sua guida nel 1885 (80), faceva conoscere che egli in un caso di endocardite ulcerosa aveva potuto coltivare lo stafilococco piogeno aureo e l'albo e lo streptococco piogeno.

Poco dopo si ebbe la comunicazione di un lavoro fatto dal Wissokowitsch (81) nell'Istituto di Orth.

Egli, lese asetticamente le valvole antiche con una sonda introdotta dalla carotide destra, ed assicuratosi che con tale operazione si preparava solo il terreno per lo sviluppo dell'agente micotico, riuscì a determinare una flogosi valvolare iniettando in circolo culture pure di stafilococco piogeno aureo, streptococco piogeno, streptococco di Nicolaier.

Non ledendo precedentemente le valvole, o iniettando germi poco virulenti (micrococco tetrageno, bacillo di Friedländer, ed un altro microbo isolato dal

sangue di un coniglio setticoemico) o inoculando germi attivi non in circolo, ma nel polmone, nel connettivo sottocutaneo della radice dell'orecchio, non ottenne mai sviluppo di endocarditi. Solo in 4 casi, iniettando per la trachea i germi nel polmone, notò piccoli depositi di fibrina sulle valvole lese; vi mancavano però i microbi e i focolai metastatici nei diversi organi. Egli perciò pensò che si trattasse di una semplice trombosi, determinatasi per la paralisi cardiaca. Con il Rosembach egli distinse nelle endocarditi i casi in cui si tratta di semplici depositi di fibrina e non si può riscontrare all'intorno alcuna traccia di reazione del tessuto valvolare, da quelle forme in cui si hanno depositi di fibrina, ma questa è infiltrata da cellule rotonde e fusiformi, esiste la energica reazione del tessuto circostante, si presenta il quadro completo dell'organizzazione del trombo.

Egli non escludeva che tutte le endocarditi sono di origine micotica, ma sosteneva che le diverse forme di esse sono dovute a diverse specie di microbi.

Le esperienze del Wissokowitsch furono confermate dal Weichselbaum (82), il quale nello stesso anno faceva conoscere che egli in tre casi aveva potuto coltivare dai prodotti di endocarditi ulcerose lo stafilocco piogeno aureo ed in un quarto di endocardite verrucosa lo streptococco piogeno, e che iniettati questi germi nel sangue dei conigli, dopo la lesione delle valvole cardiache, era riuscito a determinare la flogosi dell'endocardio.

Lo stesso anno Cornil e Babes (83) riconoscevano dei diplococchi, perfettamente simili a quelli della polmonite, in casi di endocarditi ulcerose e l'anno successivo il Ribbert (84) richiamava l'attenzione sul fatto di essere riuscito a produrre nei conigli una vera endocardite acutissima con l'introduzione venosa di colture pure di stafilocco piogeno aureo senza avere, a differenza dei precedenti esperimentatori, determinate lesioni traumatiche sulle valvole cardiache.

Egli però iniettava in una delle vene dell'orecchio dei conigli delle miscele acquose di stafilococco piogeno aureo, cresciuto su patata, avendo cura di lasciare sospesi nel liquido dei piccolissimi frammenti del terreno nutritizio, che funzionavano da emboli. Con ciò egli otteneva una predisposizione locale per l'accrescimento dei germi, sia ammettedo che le particelle di patata abbiano reso più facile ai germi l'attacco su certi punti dell'endocardio o che per gli emboli si siano prodotte alterazioni locali di circolazione e di nutrizione, che abbiano diminuito quell'indice di resistenza dei tessuti, a cui Orth (85) ed anche il Martinotti (86) dànno importanza per lo sviluppo dell'endocardite.

Del resto che gli emboli soli siano capaci di determinare una predisposizione locale, viene confermato dal fatto che i focolai metastatici, osservati più volte nei reni, milza, intestino, fegato, cervello sono dovuti non già a predisposizioni locali, determinate da noi sperimentalmente, ma al trasporto degli emboli dalla affezione primitiva.

Poco dopo le esperienze del Ribbert, il Bonome (87) iniettava nella vena giugulare di conigli sanissimi una cultura pura di stafilocco piogeno aureo o di

albo insieme con emboli finissimi di midollo di sambuco precedentemente sterilizzato, ottenendo l'infiammazione dell'endocardio e talora anche del miocardio.

La sola iniezione intravenosa di emboli della stessa natura sterili o quella di semplici miscele acquose di stafilococchi non determinarono mai fenomeni flogistici a carico dell'endocardio.

Senger (88), scrivendo anche nel 1886, ricordava di aver visto in un'endocardite verrucosa, così nei depositi di fibrina, come nei tessuti delle valvole, dei cocchi con capsule colorate e non colorate. Fece delle ricerche culturali ed ottenne gli stessi germi specifici della polmonite. Quindi all'esame microscopico di valvole colpite da endocardite verrucosa, sopravvenuta nel corso di un'infezione tifosa, riscontrò una notevole quantità di streptococchi e, poichè egli li riconobbe anche in una ghiandola mesenterica così considerò le ulceri tifose dell'intestino come la porta d'ingresso degli streptococchi.

Non mi intrattengo molto dei lavori di Bramwell, (89) Letulle (90), Lancereaux (91), Ledoux e Lebard (92), i quali dimostrarono dei germi nei casi di endocarditi osservate. Ricordo però la pubblicazione del Netter (93), come una delle più importanti comparse nel 1886.

Il Netter con ricerche cliniche e batteriologiche si occupò a lungo dell'endocardite pneumonica.

Veramente la possibilità di sviluppo di una complicazione endocarditica in conseguenza di un processo pneumonico era già stata notata da parecchi autori sin dal 1835 e specialmente da Bouillaud e Legroux (94). Più tardi nell'epoca batteriologica, Heschl (95) aveva riferito cinque osservazioni di endocarditi ulcerose dopo la polmonite, ma non aveva detto, come prima di lui non aveva fatto il Bouillaud, nè dopo di lui il Biach (96), il meccanismo con cui si produce la flogosi endocardica.

Erano seguìte le pubblicazioni di Osler (97), Gulliver (98), Barth (99), Bozzolo (100), Colomiatti (101), Roustan (102), i quali avevano descritto dei germi molto simili al diplococco pneumonico nelle vegetazioni endocarditiche. Ma sin allora mancava un lavoro di insieme; la relazione con la pulmonite era supposta, ma non provata; non si era tentato di osservare se questa endocardite anatomicamente e clinicamente fosse diversa dalle altre forme infettive.

Con il lavoro del Netter si stabiliva quindi nettamente l'esistenza di una flogosi endocardica, che accompagna o si sviluppa dopo una pleuro-pulmonite fibrinosa e che dipende dalla localizzazione secondaria del diplococco specifico sull'endocardio.

Il Netter fece anche degli esperimenti ledendo le valvole cardiache degli animali secondo il metodo di Rosenbach e quindi iniettando il dì seguente o lo stesso giorno dell'operazione un liquido carico di pneumococchi (escreato pneumonico umano, essudato di una pleurite concomitante, culture pure del germe, o finalmente 25 centgr. della sua stessa saliva, poichè Fränkel (103),

aveva stabilita l'identità del suo pneumococco con un microbo che si riscontra nella saliva umana). L'iniezione veniva fatta tanto nei polmoni, che nella pleura o nel tessuto cellulare sottocutaneo. Gli animali morivano con le alterazioni classiche della infezione pneumonica, ma presentavano talora un'endocardite valvolare.

Nello stesso anno Netter e Martha (104), osservavano in un caso di endocardite, complicata a suppurazione della cistifellea, dei bacilli corti che non coltivarono e Lancereaux e Besançon (105) descrivevano tre casi di polmonite, che erano complicati alcuni con l'endocardite, altri con questa e la meningite. In due di questi casi riscontrarono i pneumococchi sui prodotti endocarditici. Non fecero però l'esame batteriologico culturale.

L'anno seguente il Prudden (106) giungeva sperimentalmente agli stessi risultati del Wissokowitsch, ledendo le valvole cardiache mediante l'iniezione endovenosa di Ag $NO_3$ o di soda caustica e infettandole poi con lo stafilococco piogeno aureo. Il solo stimolo chimico determinava tutt'al più dei depositi trombotici insignificanti. Contemporaneamente Fränkel e Sänger (107) riuscivano a coltivare anche da endocarditi verrucose non solo degli stafilococchi, ma anche il bacillo piogeno fetido di Passet, un bacillo immobile, fetido e non patogeno, un cocco giallo non fluidificante ed un altro bianco. Non riscontrarono mai dei germi specifici. Per le inoculazioni negli animali (conigli e sorci), seguirono il sistema di Ribbert e quello di Rosenbach con risultati positivi.

Considerarono quindi sì l'endocardite verrucosa che l'ulcerosa come una pura malattia infettiva, ammettendo che la sola forma di endocardite ateromatosa non fosse di origine micotica.

Stern e Hirschler intanto (108) confermavano con le loro esperienze ancora una volta i risultati del Wissokowitsch e riscontravano dei germi nei casi di endocarditi ulcerose, così come Girode (109) e Meyer (110), Ziegler (111) e Birsch-Hirschfeld (112), mentre Vinay (113) e Steinberg (114) riuscivano a coltivare da forme verrucose il primo lo stafilococco piogeno aureo, il secondo lo streptococco.

Ancora nel 1887 il Weichselbaum (115) facendo esperimenti negli animali (cani e conigli) con i germi da lui isolati in focolai endocarditici (lo stafilococco piogeno aureo, un bacillo speciale, che chiamò « diplobacillus brevis endocarditis » un cocco speciale che denominò « micrococcus conglomeratus ») ottenne risultati positivi.

Avendo notato che anche nelle forme ulcerose non gli era stato talora possibile riconoscere dei germi, senza che con ciò si potesse essere autorizzati all'ipotesi dell'esclusione della natura parassitaria della malattia, ritenne che il reperto batteriologico negativo nei casi di endocardite verrucosa non dovesse ritenersi come una prova dell'origine non micotica dell'affezione.

Pochi mesi dopo si ebbero le esperienze del Dreschfeld (116), che determinò nei conigli un'endocardite con uno streptococco, isolato da vegetazioni valvolari e che considerava come specifico della malattia e l'anno successivo quelle di Tizzoni e Mircoli (117).

Questi autori sostennero di essere riusciti a determinare negli animali, senza speciali artifizi, forme di pericarditi, endocarditi, miocarditi con la sola iniezione di streptococco, che, passato il circolo, dispiegava un'azione elettiva sul cuore.

Simile vanto del resto, di produzione di endocarditi senza precedente lesione valvolare, quasi contemporaneamente al Tizzoni e Mircoli si sono dato il Gibbert e Lion (118), l'anno successivo Perret e Rodet (119) e due anni dopo il Vaillard (120). Anche Popoff (121) pare che sia riuscito a infettare l'endocardio, iniettando nella giugulare dei conigli, senza ledere precedentemente le valvole cardiache, un microbo che aveva isolato dal sangue di un individuo e che riteneva specifico del reumatismo articolare.

Ziegler intanto (122) considerava la quistione da un altro punto di vista. Egli richiamò l'attenzione sopra un fatto, notato già dal Rosenbach (123), che cioè sulle valvole cardiache si riscontrano spesso dei depositi che rassomigliano molto a quelli dell'endocardite verrucosa, ma che non hanno niente di comune con le infiammazioni batteriche. Essi si formerebbero non in seguito a flogosi, per influenza di germi, ma per disturbi circolatori ed alterazioni speciali dell'endocardio. In tali casi sulle valvole non si possono riconoscere dei germi.

Ziegler li chiamò « trombosi marantiche », denominazione questa che a Königer pare molto discutibile.

Egli definiva l'endocardite come un processo infiammatorio che si sviluppa per influenza di agenti infiammatori, penetrati nel circolo sanguigno.

Il Tavel (124) continuò le osservazioni dello Ziegler.

Nel 1889 comparve l'interessante lavoro di Weichselbaum (125), il quale con l'aiuto di 29 forme cliniche sostenne l'origine batterica di tutte le flogosi acute dell'endocardio. Riscontrò infatti tanto nelle forme ulcerose che nelle verrucos dei germi (il diplococco della pulmonite, lo streptococco piogeno, lo stafilococco piogeno aureo, il bacillus endocarditis griseus, il micrococcus endocarditis rugatus, il micrococcus endocarditis capsulatus ed un bacillo non coltivabile). Giustamente quindi secondo la sua affermazione, unica è la infiammazione valvolare: la micotica, e di tale idea si mostrò così convinto da sostenere che la denominazione di verrucosa non debba esprimere altro che la designazione del reperto macroscopico.

Si era perciò ancora una volta ritornati al concetto dell'unità etiologica delle varie forme di endocarditi acute.

Nell'anno successivo si ebbe il lavoro di Osler (126), che in 39 casi di endocarditi in soggetti tubercolari non aveva mai riconosciuto nè la struttura del tubercolo, nè i germi specifici. Questi veramente erano stati dimostrati da Cornil (127), Kundrat (128), Keller (129), e quindi riconosciuti anche da Birsch-Herschfeld (130), Listz (131), Cantillo (132), Lion (133), Londe e Petit (134), Courmont (135), Leyden (136), Etienne (137). I risultati però negativi di Teissier (138), Biondi (139), Hanot (140), fecero diminuire notevolmente l'importanza delle precedenti affermazioni positive.

Quasi contemporaneamente all'Osler, il Vitti (141) faceva conoscere i risultati delle sue esperienze, per le quali si era servito di germi patogeni, isolati dai casi di endocarditi osservate (bacillo fetido, stafilococco piogeno aureo, diplococco, stafilococco grigio raggiato, bacillo del tifo). Ottenne, salvo differenze di grado, la flogosi dell'endocardio ledendo le valvole o meccanicamente secondo i precetti del Rosenbach o chimicamente con potassa caustica al 10 % e infettandole poi con i germi indicati, iniettati in circolo. Ricordando che talora la formazione di vegetazioni sull'endocardio segue alla iniezione intravenosa di microbi, patogeni, ammise, con il Weichselbaum, la genesi parassitaria tanto per l'endocardite ulcerosa, che per la verrucosa, spiegando la mancanza di germi in alcune forme verrucose o, come Fränkel e Sänger, con la morte precoce dei microrganismi stessi o con un errore di diagnosi anatomica, potendosi confondere l'endocardite verrucosa con la trombosi valvolare marantica di Ziegler.

Seguirono pubblicazioni di poca importanza: quelle di Lion (142) del 1890, di Fräntzel (143), Leyden (144), Dimoff (145), Tiroloix e Rosental (146), nella maggior parte delle quali è trattato l'argomento dal punto di vista clinico. Nel 1892 il Bignami (147) comunicava cinque osservazioni di endocarditi ulcerose e polipose coincidenti con pulmoniti non risolute e talora con meningiti emboliche. Nei focolai endocarditici trovò il diplococco pneumonico.

L'anno successivo anche il Leube (148) ammetteva che tutte le forme di endocarditi acute sono di origine batterica, potendosi spiegare la mancanza di germi in alcuni casi o perchè di alcune malattie (scarlattina, morbillo, peliosi reumatica, correa, poliartrite reumatica), nelle quali si sviluppa talora l'endocardite, i microbi non sono noti, o perchè questi possono scomparire dai focolai flogistici una volta iniziatosi il processo di organizzazione.

Lavori intanto e discussioni vivaci sorgevano sull'esistenza o meno di una endocardite prodotta direttamente dal gonococco. Tale entità morbosa che era stata ricordata vagamente sin dalla metà del secolo scorso da Trousseau, Ricord, Brandes e dimostrata da Glubinski nel 1869 e da Schedler nel 1880, veniva definitamente ammessa dal Leyden (149) nel 1893, dal Winterberg, dal Councilmann e, sebbene negata da Weichselbaum, Wilms (150) e più tardi da Keller, Dauber, Dörst, era confermata dalle ricerche batteriologiche del Mikaelis (151-152), da quelle successive del Thayer e Alumer (153), del Thayer e Lazear (154), dalle esperienze del Lenhartz (155), dagli studi del Wassermann e del Caccini, dalla recente pubblicazione del Loeb (182) e da quella dell'Ugolini (156), cosicchè nessun dubbio pare possa oggi sollevarsi sulla esistenza di una vera flogosi endocardica, causata dal gonococco di Neisser.

Nel 1893 il Durante (157) richiamava l'attenzione sopra un'endocardite pneumonica manifestatasi in un individuo affetto non da polmonite lobare ma da broncopolmonite e l'anno succersivo il Dessy (158) ammetteva che tutte le forme di endocarditi sono di origine micotica; che non esiste, contrariamente alle

affermazioni di Weichselbaum, Wissokowitsch, Birsch-Hirschfeld, relazione alcuna tra la forma morbosa e la specie micotica che l'ha determinata; che alcune alterazioni dell'endocardio possono simulare le apparenze di una endocardite, difatti in un caso di « trombosi marantica » notato quattro anni dopo, non riscontrò germi (159), mentre questi furono dimostrati negli altri casi studiati.

Nel 1895 comparvero il lavoro importante sulle endocarditi acute del Martha (160) e quello istologico del Werraguth (161), il quale giungeva al risultato che trombosi e ispessimento connettivale spesso sono riuniti insieme.

Due anni dopo il Kerchensteiner (162), dichiarandosi per la specificità della forma anatomica dell'endocardite pneumonica, ne segnava i caratteri, che in parte corrispondono a quelli che sono stati ammessi anche dal Kaufmann (163), il quale cita un caso di sua osservazione, comunicato dal Wandel (164).

L'Henke però (165), fondandosi su osservazioni personali, non confermò i dati del Kerchensteiner, sostenendo che l'endocardite da pneumococco non si differenzia dalle altre forme.

Dopo le osservazioni di Achalme (166), le esperienze di Mikaelis e Blum (167), gli studi di Lee (168), che sostenne il concetto dell'unità etiologica delle varie forme di flogosi endocardiche, nuove idee comparirono sull'etiologia dell'endocardite con il lavoro di Harbitz (169). Questi distinse le endocarditi in infettive e non infettive. Considerò come non infettive quelle forme di cui non è ancora conosciuto il virus specifico, pur ammettendo che sia questione ancora da risolversi se nei casi di assenza di germi si *dovesse ricercare uno o più agenti infettivi* e se si potesse pensare che i depositi trombotici e la proliferazione del connettivo sulle valvole si fossero avuti come « conseguenze di un'influenza chimica per il ricambio materiale alterato ».

E' questo veramente il primo accenno alla possibilità di flogosi dell'endocardio in seguito a processi di autointossicazione, accenno però enunciato a mo' di ipotesi e con le dovute riserve.

L'ipotesi dell'Harbitz fu per qualche tempo trascurata, insieme con gli studî sull'etiologia di sì importante affezione cardiaca.

Solo nel 1901 il Bartel (170) cominciò giustamente a dubitare che le sole tossine potessero determinare le vegetazioni endocarditiche. Egli riteneva di dovere considerare queste come la conseguenza di disturbi circolatori e perciò, con Ziegler, come trombosi marantiche.

Concludeva quindi che anche l'endocardite verrucosa è di origine micotica, e, potendosi avere con la organizzazione connettivale la morte dei germi, questi non sono più dimostrabili nelle vecchie efflorescenze.

Si ebbero in seguito gli studî di Ziegler (171), Litten (172), Kaufmann (173), Neumann (174) il quale ricondusse la genesi delle efflorescenze verrucose ad una degenerazione fibrinoide del connettivo endocardico, facendole così intieramente corrispondere a quelle che egli aveva descritto nella formazione di pseudo

membrane fibrinose sulle sierose (175). La degenerazione fibrinoide, secondo Neumann, è una speciale ed estesa trasformazione del connettivo, che si verifica in molte infiammazioni e per la quale esso diventa simile ad una massa fibrosa e ne acquista anche le reazioni chimiche.

Seguirono le pubblicazioni di Schlagenhauser (176) che riconosceva il bacillo dell'influenza in un caso di endocardite verrucosa delle valvole aortiche, quelle di Görges (177), Kloz (178), Litten (179), Touchè (180), Huchard (181), Loeb (182), Libmain (183), Tarozzi (184), Miller (185), Warfield (186), Lesieur (187), Widal e Lemierre (188) Braillon e Tousset (189) e quella importantissima di Königer (190).

L'opera di Königer dimostra come la conoscenza esatta della struttura istologica delle efflorescenze endocarditiche possa fornire ottimi dati per l'interpretazione del carattere e della gravità dell'affezione, per l'indagine dell'etiologia e della patogenesi esatta di essa.

Egli distingue le endocarditi acute in due gruppi principali: la forma semplice e la micotica. La prima corrisponderebbe alla maggioranza di quei casi che sono stati considerati come forme verrucose. Il principio di essa sarebbe segnato da una necrosi dell'endotelio, su cui si formerebbe un deposito di fibrina dal sangue. Al disotto di essa una neoformazione del connettivo sottoendoteliale di maggiore o minore estensione dimostrerebbe la tendenza del trombo ad organizzarsi.

La reazione del tessuto può in alcuni casi avvenire con emigrazione leucocitaria ed essudazione fibrinosa dai vasi della base della valvola.

Il processo è da Königer considerato non come un fatto flogistico, ma degenerativo, che arriva tosto ad un arresto. Le alterazioni degenerative talora riguardano solo l'endotelio, talora anche lo strato più vicino dell'endocardio; rimangono però circoscritte; manca in esse la capacità della progressione.

Tali alterazioni sono probalmente di origine tossica, come del resto avevano già creduto Hanot (191) e Litten (192); ma il Königer stesso osserva che non si può completamente escludere che anche qui si possa trattare di « una rapida influenza batterica ».

Gli studî clinici sull'endocardite intanto proseguirono e Lenhartz (193-194), Couton (195), Dubé (196), Lumsden e Wertenbasker (197), Luginger (198), Reye (199), Elsner (200), Sicard (201), Lorteil, Jacob e Sabareanu (202), Müller (203), Duchworth (204), Edsal e Robertson (205) pubblicarono le loro interessanti osservazioni.

Nel 1904 comparirono negli archivi di Lubarsch gli studî importantissimi del Thorel (206), mentre il Prochazki (207) con le sue esperienze dimostrava chiaramente che le tossine batteriche sono capaci soltanto di determinare nelle cellule endoteliali dell'endocardio una predisposizione alla infiammazione, la quale poi si verificava per i microbi, che iniettava nel sangue. Questa ipotesi del resto era stata emessa dal Leube, ma non era stata accettata.

Nell'anno successivo si ebbero gli studî clinici interessanti dell'Hunter e

William (208), Fabris (209), Colemann (210), Livingstone (211), Weichselbaum e Glion (212), Ribbert (213), Schabert (214), Buxbaum (215), Horder e Scofield (216), Spencer (217) e infine il lavoro del De-Vecchi, il quale sostenne di essere giunto in alcuni casi a determinare sperimentalmente nei conigli l'endocardite con la iniezione di sole tossine batteriche (218).

Egli, essendosi assicurato che la sola iniezione di corpi introdotti in circolo (polvere di midollo di sambuco, polvere di carbone) non era capace di determinare fenomeni infiammatori o reattivi del tessuto sottoendocardico delle valvole, ma solo delle piccole aree di sfaldamento endoteliale in corrispondenza quali si era formato un piccolo ammasso di fibrina, in cui talora erano inclusi i frammenti di carbone o di sambuco iniettati, riuscì ad ottenere fenomeni necrotici, infiammatori e reattivi gravi, unendo alle polveri di carbone o di sambuco anzidette la tossina stafilococcica o streptococcica, o tifica, o colibacillare o difterica ed iniettandole nella vena marginale dell'orecchio dei conigli. Questi morivano nel maggior numero dei casi spontaneamente dopo 24, 36, 48 ore mostrando anche macroscopicamente dei piccoli noduli, bianchicci o rossastri, su cui si osservavano piccole escrescenze fibrinose, sia sulla tricuspide che sulla mitrale o sull'endocardio parietale specie del ventricolo sinistro.

Stando alle affermazioni dell'autore, nessun dubbio dovrebbe levarsi sulla natura flogistica delle lesioni riscontrate e sulla assoluta sterilità delle tossine iniettate. Egli infatti agiva con tutte le cautele dell'asepsi e dell'antisepsi ed aggiungeva ai veleni iniettati del formolo, che assicura la perfetta sterilità del filtrato. Inoltre sempre negativa gli riuscì la ricerca dei germi dal sangue del cuore dei conigli adoperati.

Ottenne però in molti casi dei veri reperti negativi o semplici lesioni meccaniche delle valvole, simili a quelle riscontrate nelle prime esperienze di controllo: insuccessi però che egli crede di dovere attribuire alla poca tossicità della tossina adoperata.

In altri casi invece notò delle grosse cellule a protoplasma granuloso, a contorni irregolari, contenenti varî nuclei vescicolari e inclusi nel protoplasma detriti cellulari (cellule giganti da corpi estranei). A tali cellule erano unite delle altre più piccole, rotonde, a scarso protoplasma, con nucleo intensamente colorato, disseminate intorno alla perdita di sostanza e che, secondo l'autore, rappresenterebbero dei linfociti, immigrati dai vasi miocarditici più vicini, attraversando liberi gli spazi linfatici del connettivo valvolare.

Per questi risultati il De-Vecchi sostiene che « la produzione dell'endocardite non è indissolubilmente legata alla presenza di batteri circolanti; possono bastare i prodotti tossici di essi per dare origine a tale alterazione ». Condizione essenziale però è la forte attività della tossina batterica.

Nell'anno successivo Herxheimer (219) ricordò l'endocardite che si presenta

nell'infezione sifilitica. Una tale forma di flogosi endocardica era stata molti anni prima accennata da Lebert (220), Dittrich (221), Gamberin (222), Oppolzer (223) e quindi studiata da Duckworth (224), Nalty (225), Browiez (226), Graeffner (227), Henderson (228), Tissiers (229), Nikiforoffs (230), Jurgens (231), Cohnheim (232), e recentemente anche da Jsraels (233), Taneffs (234), Lazarew (235), Wolke (236) ed altri.

Nel 1906 non mancarono altri studi sulla flogosi dell'endocardio e Pressley (237), Herzfeld (238), Raw (239), Griffith (240), Sorgo e Suess (241), Schultze (242), Gaultier (243) pubblicarono le loro importanti osservazioni clinich, e batteriologiche.

Anche nel 1907 non venne trascurato lo studio di sì importante affezione del cuore ed infatti Hoppe Seyler (244) discusse il trattamento curativo nelle diverse forme di endocarditi, mentre il Reye (245) e pochi mesi dopo il Meyer (246) descrivevano i germi patogeni, riconosciuti nei casi di flogosi endocardiche da loro studiati.

Recentemente il Kaufmann (246-A) pare che ammetta per alcune forme di endocarditi la possibilità di un'origine tossica (batterica o chimica). Però il Banti (246-B), non ritenendo ancora provata la teoria dell'endocardite tossica, sostiene che per lo meno la massima parte delle forme verrucose sia di origine infettiva, mostrandosi confortato in tale opinione « dalle esperienze del Picchi, il quale ottenne nei conigli endocarditi ulcerose maligne o verrucose benigne adoperando culture virulente o attenuate di stafilcocco aureo e da quelle del Pellegrini, il quale non è riuscito sperimentalmente a riprodurre l'endocarditi tossiche ». Ricordando inoltre la mancanza di dati precisi per una sicura diagnosi differenziale tra la vera endocardite e la trombosi del cuore, il Banti spiega con una tale possibile confusione il reperto batteriologico negativo in alcune affezioni valvolari, mal ritenute endocarditi verrucose.

Il De Vecchi però (247) in un recentissimo lavoro, pur ammettendo la possibilità di un tale errore diagnostico, sostiene di essere riuscito sperimentalmente ad ottenere lesioni flogistiche dell'endocardio sia ledendo meccanicamente le valvole con la sondatura della carotide o con polvere inerte e iniettando poi in circolo batteri o tossine, sia elevando la pressione sanguigna con iniezioni endovenose ripetute di estratto surrenale e iniettando poi in circolo batteri o tossine. « Condizione essenziale è che il germe o la sua tossina possegga un'elettività speciale verso la sierosa endocardica, quale la possiede la varietà di streptococco adoperata; non pare abbia influenza precipua sulla produzione del fenomeno l'età della cultura, lo stato di virulenza del germe, il potere tossico del filtrato e forse neppure la quantità iniettata ».

Alla elettività della tossina streptococcica verso l'endocardio, a parte le mie esperienze, teoricamente anche mi pare non possa darsi una notevole importanza. Sarei pienamente d'accordo con il De Vecchi nel concedere grande

valore a tale fenomeno, se si trattasse di altre tossine, ad es. la tetanica per la sua azione elettiva spiccata verso gli elementi nervosi dei mammiferi da tutti riconosciuta; ma trattandosi di un germe, come lo streptococco piogeno, che da per sè non mostra un'elezione spiccata verso tessuti determinati del nostro organismo, io non credo che della sua elettività speciale verso l'endocardio si possa parlare come di una condizione essenziale per lo sviluppo di un'endocardite.

Del resto, essendo sfuggite quasi sempre alle nostre ricerche le cause di questa come di altre localizzazioni ematogene, comunemente si è ammesso « che, a determinare un'alterazione morfologica in un organo non basta la presenza di batteri patogeni, ma è anche necessario uno stato peculiare dell'organo stesso, che ci rimane ordinariamente ignoto nella sua essenza e che si chiama « disposizione » per il quale esso è in condizioni da risentire l'azione patogena di quei batteri » (Banti).

Ora a me pare che, determinata sperimentalmente tale predisposizione, determinato un locus minoris resistentiae sull'endocardio, anche con l'esagerazione dei metodi ordinari (come io dimostrerò) per intenderne lo sviluppo della flogosi, data la presenza in circolo di uno streptococco piogeno virulento, venga a mancare il necessario bisogno di ricercare una spiccata azione elettiva verso l'endocardio in questo germe, che ordinariamente sembra non presentarne alcuna.

*(Continua)*.

---

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
Direttore prof. G. TIZZONI

# Sulla emoagglutinazione batterica (Batterio-emoagglutinazione)

per il dott G. GUYOT, aiuto.

Sono finora stati studiati con una certa larghezza due gruppi di sostanze capaci di agglutinare in circostanze adatte i globuli rossi: vale a dire i sieri ed alcune sostanze d'origine vegetale.

La *siero-emoagglutinazione*, prima intraveduta da Creite e Landois ed introdotta nel campo dell'indagine scientifica dalle osservazioni originali di Bordet, fornì in questi ultimi anni argomento di studio a numerosi osservatori (Bordet, Nalkoff, Sick, v. Baumgarten, Ascoli, Bexheft, Biffi, Camus et Pagniez, Decastello e Sturli, Eisenberg, Klein, Landsteiner, Schenk, Lüdke, Rissling, ed

altri) (*), i cui lavori ci portarono alla conoscenza delle emoagglutinine (etero- iso- e auto-) dei sieri normali e delle *emoagglutinine* de' sieri immuni.

Sulla *emoagglutinazione per azione di sostanze d'origine vegetale* possediamo pure una serie di lavori a cui diedero la spinta le osservazioni fatte nel laboratorio di Kobert sulla proprietà che hanno certe albumine vegetali (*Phytalbumose*) quali la *ricina, l'abrina, la robina, la crotina, la fallina,* di agglutinare e per lo più di emolizzare i globuli rossi. E specialmente in questo gruppo le osservazioni recentissime di Landsteiner e Raubitschek (1) sul contenuto in *emoagglutinine non emolizzanti* dei semi di molte papilionacee ci paiono interessantissime, perchè, mentre allargano le nostre conoscenze sul numero delle emoagglutinine vegetali e ci lasciano ritenere che altre ancora si vengano in seguito a scoprire, ci istradano nello studio della sceverazione fra emoagglutinazione ed emolisi, fenomeni ritenuti finora dai più come strettamente connessi fra loro, per non dire in dipendenza l'uno dall'altro.

Framezzo alle pubblicazioni ormai numerose sulla emoagglutinazione, sia in riguardo ai sieri che alle agglutinine vegetali, noi troviamo uno studio isolato, e possiamo dire appena abbozzato, sulla *emoagglutinazione batterica* pubblicato da Kraus e Ludwig, sei anni addietro (*Ueber Bakteriohämagglutinine und Antihämagglutinine.* Wiener klinische Wochenschrift, 1902). In esso gli autori riassumono le loro osservazioni nelle seguenti conclusioni:

1° Diversi microrganismi producono accanto ad emolisine anche delle emoagglutinine;

2° Le emoagglutinine sono altrettanto labili quanto le emolisine poichè vengono distrutte a 58°;

3° Il siero normale degli animali non possiede generalmente la proprietà di paralizzare l'emolisi;

4° Le emoagglutinine vengono, allo stesso modo come le emolisine, paralizzate dai sieri immuni;

5° Entrambi i processi stanno da sè e si manifestano indipendentemente l'uno dall'altro;

6° Non esiste alcun rapporto fra emolisi ed emoagglutinazione.

A nessuno può sfuggire l'interesse che nello studio dell'emoagglutinazione — il quale è una parte delle dottrine sull'immunità — doveva annettersi ai

(*) La letteratura sulla siero-emoagglutinazione trovasi ampiamente riportata nei lavori recenti di Lüdke (*Centralblatt für Bakteriologie,* Orig. Bd. XLII, H. 3, 1906) e di Rissling (*Centralblatt f. Bakteriologie,* Orig. Bd. XLIV, H. 7, 1907) a cui può rivolgersi il lettore.

(1) Karl Landsteiner u. H. Raubitschek. *Beobachtungen über Hämolyse und Hämoagglutination* (Centralblatt f. Bakteriologie. Orig. Bd. XLV, H. 7 1908).

In questo lavoro sono menzionate le principali pubblicazioni sulle emoagglutinine vegetali. Quest'argomento oltrechè ne' lavori originali è pure ampiamente trattato da Sachs negli *Ergebnisse d. allg. Path. u. path. Anat.* di Lubarsch e Ostertag, annata settima.

reperti di Kraus e Ludwig sull'*emoagglutinazione batterica;* reca perciò meraviglia che a quelle dei citati autori non abbiano seguìto altre indagini atte ad approfondire e ad estendere lo studio su quell'argomento. Noi non sapremmo trovare altra ragione di questa lacuna se non pensando che probabilmente non saranno venuti a mano di altri osservatori degli stipiti di batterî che possedessero la peculiare proprietà di agglutinare i globuli rossi.

Fin dall'anno scorso io ebbi l'occasione di isolare dal sangue, dalle urine e dalle feci di una donna affetta da anemia febbrile secondaria a cistite ed enterite ricorrenti, un bacillo presentante in alto grado le proprietà di agglutinare i globuli rossi, bacillo classificabile nel gruppo svariato del *bacterium coli.*

Ventilai allora l'ipotesi che l'anemia osservata stesse in qualche rapporto coll'azione agglutinante del batterio stesso sui globuli rossi circolanti (1). Ricerche sperimentali da me istituite per vedere se le culture del batterio emoagglutinante introdotte per via gastrica o sottocutanea ad animali (scimmie) i cui globuli erano in vitro sensibili all'agglutinazione, determinassero alterazioni nella crasi sanguigna diedero risultato negativo e gli animali sopportarono senza apprezzabili nocumenti l'inoculazione del batterio emoagglutinante. Mentre però fallivano alle supposizioni le mie ricerche, venni, nel corso di esse, in possesso di altri stipiti di batterî dotati di potere emoagglutinante. Ond' è che, stante le scarsissime nostre conoscenze sulla *emoagglutinazione batterica,* mi parve opportuno praticare alcune ricerche sull'argomento le quali intendo riassumere in questa comunicazione.

## I. — **Ricerche sul potere emoagglutinante di svariati stipiti di batteri sopra globuli rossi di varie specie d'animali.**

Ho eseguito delle prove di emoagglutinazione con 26 stipiti di batteri diversi cioè con:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 18 | stipiti del | gruppo | *Bacterium coli*; |
| 4 | id. | id. | *Bacillo Eberth*; |
| 2 | id. | id. | *Stafilococco aureo*; |
| 1 | id. | id. | *Pneumococco*; |
| 1 | id. | id. | *Meningococco*. |

Fra i 18 stipiti di *Bacterium coli* annovero 8 campioni (*l, m, n, o, p, q, r, s* della tavola seguente) i quali mi vennero gentilmente forniti dall'Istituto d'Igiene di Kiel e fanno parte dei 139 stipiti di *coli* isolati e studiati dettagliatamente dal dottor Arnold Burck (2). Qui ringrazio della cortese conces-

(1) G. Guyot. *Singolare reperto batteriologico in un caso di anemia febbrile con cistite.* Bollettino della R. Accademia medica di Genova, 1907, pag. 158.
(2) Arnold Burk. *Untersuchungen ueber Bakterien der Coli-gruppe.* Centralblatt f. Bakteriologie, 1907, orig.

sione la Direzione dell'Istituto ed in in ispecie il dott. Müller che me ne curò lo spedizione. Gli altri stipiti di *coli* provengono in parte dal Laboratorio di batteriologia della Clinica medica di Genova, presso cui fui addetto per il passato, ed in parte vennero da me isolati in questo Laboratorio. Da Genova provengono pure i 4 stipiti di bacillo del tifo, i 2 di stafilococco e lo stipite di meningococco. Lo stipite di pneumococco mi venne fornito dalla cortesia del mio superiore, direttore di questo Istituto.

Di ogni stipite vennero esaminati i principali caratteri morfologici che qui non riferisco perchè nell'argomento che tratto hanno secondaria importanza.

A contatto dei menzionati stipiti batterici vennero, a volta a volta portati i globuli rossi di 13 differenti specie di animali (V. tabella seguente).

Per queste prove di emoagglutinazione mi sono servito di una emulsione dei singoli stipiti batterici nell'acqua di condensazione della relativa cultura in agar. La densità della emulsione era regolata in modo da corrispondere approssimativamente alla emulsione di un' ansa di patina bacillare in un centimetro cubico di liquido. Per i globuli rossi mi sono servito di una sospensione in acqua salata al 0.80 % di globuli rossi ottenuti per defibrinazione e ripetutamente lavati. La densità corrispondeva alla proporzione del 5 %. Per comodità di osservazione e per risparmio di tempo usai il metodo dell'osservazione estemporanea (1-5 minuti) in goccia pendente o in goccia posata sul vetrino coprioggetti semplicemente. I reagenti batteri e globuli rossi venivano mescolati a parti eguali della rispettiva emulsione.

Nella tabella seguente ho inquadrati i risultati ottenuti coi 18 stipiti di *bacterium coli.*

*Stipiti di Colibatteri.*

| | a | b | c | d | e | f | g | h | i | k | l | m | n | o | p | q | r | s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G. R. di uomo . | +++ | — | — | ++ | — | + | — | — | ++ | — | — | — | — | + | — | — | + | + |
| Id. scimia . | ++ | + | — | ++ | — | + | — | — | + | — | — | — | — | + | — | — | ++ | ++ |
| Id. majale. | ++ | ++ | — | + | — | + | — | — | + | — | — | — | — | ++ | ++ | — | ++ | ++ |
| Id. cavia . . | + | +++ | — | +++ | ++ | +++ | —\| | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | +++ | ++ |
| Id. coniglio | —\| | +++ | + | + | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | + | — | ++ | ++ |
| Id. cavallo. | + | +++ | — | ++ | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | +++ | ++ | — | +++ | +++ |
| Id. vitello . | — | + | +++ | + | — | — | — | + | — | — | — | — | — | ++ | + | — | + | ++ |
| Id. capra . | — | + | + | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | ++ | ++ |
| Id. pecora . | — | + | + | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | ++ | ++ |
| Id. cane . . | —\| | ++ | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | —\| | ++ | ++ | — | +++ | ++ |
| Id. topo . . | —\| | ++ | — | ++ | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | + | ++ | —\| | ++ | +++ |
| Id. pollo. . | — | + | — | ++ | — | + | — | + | — | — | — | — | — | + | + | — | + | ++ |
| Id. rana . . | — | ++ | + | + | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | + | — | ++ | ++ |

+ significa agglutinazione positiva
++ » » forte
+++ » » fortissima
—| » » incerta
— » » negativa

Coi quattro stipiti di tifo, coi 2 di stafilococco, collo stipite di pneumococco e con quello di meningococco ottenni sempre risultati negativi, cioè l'emoagglutinazione fu negativa con tutte le specie di globuli; quindi per brevità ne ometto la rappresentazione grafica.

Dalla tabella soprastante risulta che di 18 stipiti di *coli* da me sottoposti ad esperimento 12 manifestarono la capacità di agglutinare i globuli rossi di questa o quell'altra specie di animale, oppure quelli di diverse specie di animali nello stesso tempo. Con ciò è dimostrata la **esistenza di batteri del gruppo « coli » emoagglutinanti.**

### II. — Ricerche sull'agglutinabilità de' globuli rossi di diversi individui della stessa specie.

Allo scopo di determinare se i globuli rossi di vari individui della stessa specie siano per l'agglutinabilità egualmente sensibili di fronte ad un medesimo batterio, ho provato cogli stipiti di *coli* delle ricerche precedenti i globuli rossi di uomini 6, scimmie 2, maiali 4, cavie 10, conigli 10, cavalli 5, vitelli 4, capre 2, pecore 4, cani 6, topi 4, polli 2 e rane 6. In tutte le serie di esperimenti eseguiti nelle medesime condizioni, i risultati furono perfettamente concordi. Basterà qui riportare 2 specchi, quello della cavia e quello del cavallo.

TABELLA I.

*Stipiti di Colibatteri.*

| Cavie | *a* | *b* | *c* | *d* | *e* | *f* | *g* | *h* | *i* | *k* | *l* | *m* | *n* | *o* | *p* | *q* | *r* | *s* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N. 1 . . . | + | +++ | — | +++ | ++ | +++ | —\| | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | +++ | +++ |
| » 2 . . . | + | +++ | — | +++ | + | +++ | —\| | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | +++ | +++ |
| » 3 . . . | + | +++ | — | +++ | + | +++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | +++ | +++ |
| » 4 . . . | + | +++ | — | +++ | ++ | +++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | ++ | +++ |
| » 5 . . . | —\| | +++ | — | +++ | ++ | +++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | +++ | +++ |
| » 6 . . . | + | +++ | — | +++ | + | +++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | ++ | — | +++ | ++ |
| » 7 . . . | + | +++ | — | +++ | ++ | +++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | +++ | +++ |
| » 8 . . . | + | +++ | — | +++ | + | +++ | — | — | — | — | — | — | — | + | +++ | — | ++ | +++ |
| » 9 . . . | + | +++ | — | +++ | + | +++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | +++ | — | +++ | ++ |
| » 10 . . . | + | +++ | — | +++ | + | +++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | ++ | — | +++ | +++ |

TABELLA II.

*Stipiti di Colibatteri.*

| | | a | b | c | d | e | f | g | h | i | k | l | m | n | o | | q | r | s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cavalli | Razza Inglese. | + | +++ | — | ++ | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | +++ | ++ | — | +++ | +++ |
| | Razza Normanna. | + | +++ | — | + | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | ++ | ++ | — | +++ | +++ |
| | Razza Nord-Americana | + | +++ | — | ++ | — | + | — | — | — | — | — | — | — | +++ | ++ | — | +++ | +++ |
| | Razza Maremmana | ++ | +++ | — | ++ | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | +++ | ++ | — | +++ | +++ |
| | Razza Ungherese | + | +++ | — | + | — | ++ | — | — | — | — | — | — | — | +++ | + | — | +++ | +++ |

Non è senza importanza il notare che, fra gli animali che mi fornirono i globuli rossi, qualcheduno non era in condizioni fisiologiche, per essere ammalato o immunizzato contro malattie infettive. Orbene l'osservazione dimostrò che i globuli rossi di questi animali reagivano nelle stesse proporzioni e identicamente agli omologhi di individui sani della stessa specie.

Fra i cavalli poi ebbi cura espressamente di scegliere individui di razze differenti, allo scopo di determinare se una qualche diversità nella agglutinazione esistesse fra loro in rapporto alla razza. La tabella relativa sopra riprodotta si riferisce appunto a cinque razze differenti di cavalli ed i risultati delle prove dimostrano che fra esse non esistono differenze apprezzabili. Da tutte queste ricerche si deduce che *i globuli rossi di diversi individui della stessa specie sono egualmente sensibili alla azione agglutinante dei batteri.*

### III. — **Ricerche per la dimostrazione della sostanza attiva agglutinante, emoagglutinina, nei liquidi di cultura e di emulsione.**

Questa terza serie di ricerche, che è anche la più importante del mio lavoro, ebbe per iscopo di vedere se era possibile di separare la sostanza attiva, *emoagglutinina,* dai batteri stessi, per studiarne eventualmente un po' addentro la natura.

Nel corso delle esperienze sopra citate e fatte, com'è detto, con emulsione dei batteri nell'acqua di condensazione dell'agar culturale, ebbi per incidenza ripetute occasioni di provare il potere agglutinante di culture degli stessi batteri in brodo, in acqua di peptone, in acqua di carne ed ancora di emulsioni di essi in acqua salata. Da queste prove mi venne dimostrato che *l'agglutinazione può aver luogo, sebbene in vario grado, con varî veicoli dei batteri, e non solo con liquidi culturali veri e propri ma anche con acqua salata* (*soluzione fisiologica Na Cl. 0.80 %*).

Si presentava dunque il quesito se la sostanza attiva fosse contenuta nel veicolo sia come prodotto di secrezione o di ricambio dei batterî, sia come semplice prodotto di soluzione di essi (nell'acqua salata). Per risolvere questo quesito ho stabilito varie ricerche allo scopo di stabilire se nel liquido liberato dei batterî esistesse ed in che misura detta sostanza emoagglutinante.

Ho adoperato a tal uopo a volta a volta delle emulsioni de' batterî nell'acqua di condensazione dell'agar culturale, delle brodo-culture e delle emulsioni, sì antiche che recenti di batterî in acqua salata. Dopo essermi assicurato sull'attività emoagglutinante del materiale adoperato verso determinati globuli rossi ed averne prelevato un saggio da adibirsi a controllo filtrai alla candela Berkefeld. Raccolto in tubo sterile il filtrato, lavai ripetutamente i germi rimasti sulla candela e da ultimo li raccolsi in acqua salata in modo da averne una sospensione della stessa approssimativa densità del materiale adoperato per la filtrazione. Sottoposi quindi alla prova della agglutinazione:

1° il liquido filtrato; 2° l'emulsione dei batterî lavati; 3° il controllo.

Riproduco tre esempi delle varie prove eseguite.

I.

STIPITE d — EMULSIONE IN ACQUA DI CONDENSAZIONE DI AGAR COLTURALE.

*Globuli rossi di Cavia.*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Filtrato . . . | = | Agglutinazione | — |
| Batterî lavati | = | » | + + + |
| Controllo . . | = | » | + + + |

II.

STIPITE a — BRODO-CULTURA DI QUATTRO MESI.

*Globuli rossi di Uomo.*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Filtrato . . . | = | Agglutinazione | — |
| Batterî lavati | = | » | + + + |
| Controllo . . | = | » | + + |

III.

STIPITE b — EMULSIONE IN ACQUA SALATA.

*Globuli rossi di Cavallo.*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Filtrato . . . | = | Agglutinazione | — |
| Batterî lavati | = | » | + + + |
| Controllo . . | = | » | + + + |

Avendo a disposizione delle vecchie culture in brodo dove i batterî erano completamente, o quasi, sedimentati ho stabilito pure delle prove di agglutinazione col liquido culturale limpido spipettato, servendomi come controllo dello stesso liquido contenente una mediocre sospensione di batterî. Di queste prove riproduco due saggi:

IV.

STIPITE r — BRODO-CULTURA VECCHIA DI QUATTRO MESI, SEDIMENTATA.

*Globuli rossi di Coniglio.*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Liquido culturale privo di batterî . | = | Agglutinazione | — |
| Id. id. contenente batterî | = | » | + + |

V.

STIPITE b — BRODO-CULTURA VECCHIA DI TRE MESI, SEDIMENTATA.

*Globuli rossi di Cavallo.*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Liquido culturale privo di batterî . | = | Agglutinazione | — |
| Id. id. contenente batterî | = | » | + + + |

Da tutte le prove fatte risulta concordemente che:

*1° nel liquido veicolo di un mestruo batterico emoagglutinante* non *si trovano affatto emoagglutinine;*

*2° i batteri separati dal loro veicolo originale e lavati ripetutamente non perdono affatto della loro attività emoagglutinante.*

Le conclusioni che da questi reperti emergono sono di una grande portata in quanto che dimostrano come **la emoagglutinazione batterica non avviene già per opera di sostanze speciali, emoagglutinine, quali prodotti di ricambio, di secrezione o di escrezione all'esterno dei batteri, bensì avviene per effetto di processi che intervengono fra il batterio stesso ed il globulo rosso.**

### IV. — Ricerche sul potere emoagglutinante de' batterî morti.

Restava a vedersi se i batterî emoagglutinanti esercitano la loro azione sui globuli rossi col mezzo di una loro funzione *vitale* oppure per effetto della natura chimico-fisica della loro materia

Cercai di illuminare questo punto istituendo prove di emoagglutinazione con batterî morti.

I primi tentativi con batterî uccisi mediante il calore a 60°-80° sembravano portare a doversi ritenere che la emoagglutinazione sia una funzione legata alla vita de' batterî, poichè tutte le prove fatte con batterî in tal modo uccisi diedero esito negativo per l'agglutinazione. Ma l'uccisione dei batterî col calore non mi sembrò priva di cause d'errore, specialmente avuto riguardo alla possibilità che il calore scomponesse o in qualunque modo alterasse la sostanza batterica capace di determinare l'agglutinazione. La supposizione di una tale evenienza era poi giustificata dal fatto ormai fuori di dubbio che il calore distrugge le agglutinine del siero di sangue e dal fatto ancora altrettanto dimostrato che le emoagglutinine vegetali vengono pure scomposte dalle temperature elevate.

Mi rivolsi perciò ad altri mezzi per l'uccisione dei batterî e trovai utile la formalina al 10 %. Stabilii così delle esperienze con batterî formolizzati ed a tal uopo mi servirono egregiamente gli stipiti di Coli *r* ed *s*. Aggiungendo ad una comune emulsione di essi della formalina in proporzione di 1 : 10 avviene dopo poche ore un raggruppamento dei batterî sotto forma di fiocchetti che vengono facilmente raccolti nel fondo di un tubo da centrifuga sterilizzato e consecutivamente lavati, colle dovute cautele, più volte con acqua salata sterilizzata, affine di liberarli dalla formalina. Le culture allestite con tali batterî ripetutamente lavati e raccolti in poca acqua salata sterilizzata rimangono negative tanto in agar quanto in brodo, il che ci fa ritenere come dimostrato che i batterî sono effettivamente morti.

Con una conveniente emulsione di tali batterî stabilii delle prove di emoagglutinazione servendomi come controllo di una emulsione omologa fatta di batterî vivi. Riproduco nei seguenti specchietti due saggi delle prove eseguite:

I.

Stipite s da brodo-cultura vecchia.

*Globuli rossi di Uomo, Scimmia, Cavia e Coniglio.*

| | Batterî uccisi col Formolo | Controllo |
|---|---|---|
| Globuli rossi di Uomo . . . . . . . | + | + |
| Id. id. di Scimmia . . . . . . | + + | + + |
| Id. id. di Cavia . . . . . . . | + + + | + + + |
| Id. id. di Coniglio . . . . . . | + + + | + + + |

II.

STIPITE r DA EMULSIONE IN ACQUA SALATA.
*Globuli rossi di Uomo, Cavallo, Cavia e Coniglio.*

| | Agglutinazione con | |
|---|---|---|
| | Batterî uccisi col Formolo | Controlio |
| Globuli rossi di Uomo . . . . . . . | + + | + + |
| Id. id. di Cavallo. . . . . . . | + + + | + + + |
| Id. id. di Cavia . . . . . . . | + + + | + + + |
| Id. id. di Coniglio . . . . . . | + + | + + |

Questi risultati mentre dimostrano un fatto di per sè importantissimo e capace di trovare utile applicazione in altre ricerche, quello cioè che la formolina non altera la sostanza emoagglutinante dei batterî, provano, e questo è di capitale importanza, che *l'emoagglutinazione avviene benissimo adoperando sospensioni di batterî morti, dove si possono in modo assoluto escludere i prodotti di qualsiasi attività vitale di ricambio o di secrezione o di escrezione.*

Queste ultime esperienze ribadiscono e riconfermano ancora il concetto precedentemente formulato che cioè **il fenomeno della emoagglutinazione è da ascriversi ad una reazione speciale che interviene corpo a corpo tra i batterî e i globuli rossi.**

Di emoagglutinina come un *prodotto* batterico speciale, analogo p. es. alle emolisine dimostrate da varî autori nei filtrati delle culture di svariati microrganismi, non è pertanto il caso di parlare.

E volendo pure per comodità di linguaggio conservare la denominazione « emoagglutinina batterica » si dovrà con essa intendere quella parte o componente del *corpo batterico* stesso che entra in giuoco nel produrre il fenomeno dell' emoagglutinazione.

Se Kraus e Ludwig (loco citato) abbiamo avuto un simile concetto del fenomeno dell'emagglutinazione non è possibile arguire dalle loro conclusioni. Però l'aver essi sperimentato colle brodo-culture *in toto* dei batterî lascia supporre che essi si siano facilmente accontentati dell'ipotesi — senza dimostrarla — dell'esistenza di emoagglutinine disciolte nel liquido culturale stesso. Nè può servire di appoggio a questa ipotesi il fatto che essi riuscirono ad ottenere sperimentalmente delle *antiemoagglutinine* poichè coll'iniezione negli animali di culture *integrali* di un microrganismo si possono raccogliere nel siero di sangue anticorpi tanto dei prodotti culturali quanto dei batterî stessi, di modo che riprovando l'azione dell'antiemoagglutinina ancora sulla cultura *integrale* non è possibile sceverare su qual componente della cultura dirige la sua azione l'anticorpo.

La dimostrazione che io ho data sulla inesistenza di emoagglutinine nel liquido culturale privo di batterî ha naturalmente valore assoluto unicamente

in rapporto alle specie batteriche ed ai mezzi culturali e di emulsione da me esperimentati. Essa non esclude che con altri microrganismi e con altri veicoli si riesca ad estrarre dalle cellule batteriche la relativa sostanza attiva. Un tentativo in tal senso, coronato da successo, contribuirà molto utilmente allo studio della emoagglutinazione e potrà forse illuminarci sulla natura chimica o fisica del processo che governa il fenomeno generale dell'agglutinazione.

### V. — Ricerche sulla influenza della reazione (acida, alcalina o neutra) del mezzo nel produrre l'emoagglutinazione.

Recentemente v. Liebermann (1) tentò una nuova via nello studio degli anticorpi cercando di interpretare i complessi processi immunitarî per vie analitiche rapportandoli a delle reazioni chimiche. Ed incominciando collo studio di sostanze note quali la ricina, l'acido silicico colloidale, la saponina, credette poter riferire l'azione emoagglutinante ed emolitica delle stesse sostanze all'intervento dell'acido contenuto nelle medesime, ad es. la ricina. Secondo lui il processo dell'emoagglutinazione e dell'emolisi avverrebbe per la combinazione dell'acido del preparato colla base (stroma) del globulo rosso. Per qual fenomeno tale combinazione debba dar luogo al raggruppamento ed alla precipitazione de' globoli rossi non è dimostrato, sebbene l'autore accenni alla analogia con altre precipitazioni dovute all'azione di un acido e lasci supporre che il fenomeno qui sia in gran parte dovuto alla viscidità de' corpuscoli rossi. Per l'emolisi la cosa sarebbe semplice e si spiegherebbe ammettendo che il gruppo acido, entrato in combinazione colla base del globulo rosso, scacci dalla cellula l'emoglobina di cui prende il posto.

A questo modo di vedere oppone Eisler (2) una serie di argomentazioni colle quali egli dimostra, come effettivamente il processo non sia così semplice, per quanto non siano oppugnabili i principî da cui partono le deduzioni di v. Liebermann, quali la reazione acida della ricina e l'effettiva sottrazione di questa acidità per opera dei globuli rossi agglutinati. Anche Kurt Meyer in una nota recentissima (3) combatte l'opinione di v. Liebermann e sulla scorta di esperienze supplementari afferma doversi dare ai risultati che si ottengono esperimentando colla ricina una interpretazione diversa da quella data da v. Liebermann.

Non coll'intendimento di addentrarmi propriamente nel dibattito di questa questione, ma al fine di determinare se per avventura alla reazione acida del mestruo batterico fosse imputabile l'agglutinazione, ho creduto dover praticare alcune ricerche in questo senso. A queste ricerche fui indotto in particolar modo dalla circostanza che le colture sia su agar che in brodo, da me adoperate, avevano manifesta reazione acida, specialmente se fresche.

(1) v. Liebermann. Archiv für Hygiene, 1907. Band LXII. *Ueber Hämagglutination und Hämatolyse.*

(2) Eisler. Centralblatt f. Bakteriologie, 1908, XLVI, Bd. Orig. *Ist die Hämagglutination und Hämolyse, durch Ricin und Hämolisin hervorgerufen, eine Saürewirkung?*

(3) Kurt Meyer. *Ueber die Saürenatur der hämolytischen Immunkörper.* Centralblatt fur Bakteriologie, 1908, Orig. Bd. XLVI.

Ed è noto, anche facendo astrazione dalle speciali vedute di v. Liebermann, che le soluzioni di una conveniente acidità possono agglutinare i corpuscoli rossi: ciò è ancora confermato dalle stesse esperienze di Eisler sopra citate.

Per contrapposto è pure altrettanto dimostrato, e le esperienze di v. Liebermann ne sono la riprova, che anche le soluzioni alcaline, in conveniente concentrazione, posseggono la stessa proprietà di agglutinare i globuli rossi.

Il verificarsi dello stesso fenomeno per azione di sostanze di natura chimica opposte parrebbe trovar la sua ragione nel fatto, messo in luce da Hamburger (1), Hedin ed altri, che i globuli rossi sono permeabili tanto agli acidi quanto alle basi.

Tutto considerato insomma erano pienamente giustificate alcune esperienze dirette a definire se e per quanta parte entrasse la reazione del mezzo — sia acida che alcalina — a produrre il fenomeno della emoagglutinazione.

A tal uopo istituii delle prove comparative di emoagglutinazione adoperando culture originariamente acide, di cui una parte rimaneva tale e due parti venivano portate rispettivamente a reazione neutra ed a reazione alcalina con soluzione decinormale di soda.

Riproduco due esempi delle ricerche praticate:

I.

STIPITE r — CULTURA IN BRODO DI 4 MESI, ACIDA.

*Globuli rossi di cavia.*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Reazione della cultura | Acida = | Agglutinazione | + + + |
| | Neutra = | Id. | + + + |
| | Alcalina = | Id. | + + + |

II.

STIPITE a — IN ACQUA DI CONDENSAZIONE DI CULTURA FRESCA, ACIDA.

*Globuli rossi di uomo, cavallo, maiale e cavia.*

| | | Globuli rossi di uomo | Globuli rossi di cavallo | Globuli rossi di maiale | Globuli rossi di cavia |
|---|---|---|---|---|---|
| Reazione della emulsione | Acida . . | + + + | — | + | — |
| | Neutra . . | + + + | — | + + | — |
| | Alcalina . | + + + | — | + | — |

Il risultato di queste prove comparative è chiaro: *la reazione del mezzo non influenza apprezzabilmente nè il manifestarsi della emoagglutinazione, nè l'intensità di essa.*

Del resto il fatto che emoagglutinazione intensa avviene pure quando come veicolo adoperasi l'acqua salata a reazione neutra potrebbe già valere per dimostrare come non sia necessaria la reazione acida acchè avvenga l'emoagglutinazione.

Con tutto ciò non intendo di dare a questi risultati un valore contro la teoria di v. Liebermann; anzi, siccome per quanto fu dianzi dimostrato, il

(1) Vedi HAMBURGHER. *Osmotischer Druck und Jonenlehre.*

veicolo non entra attivamente nella produzione dell'emoagglutinazione, ma solo il corpo batterico, non si può *a priori* escludere che eventualmente il batterio contenga qualche gruppo acido, il quale abbia una spiccata speciale affinità per la base (stroma) dei globuli rossi, sì da produrne l'agglutinazione nel senso di v. Liebermann.

Ma, allo stesso modo, potrebbe ancora, per ragioni ovvie, produrre l'agglutinazione un gruppo alcalino.

Ipotesi queste che ci additano un campo di ricerche sul meccanismo della emoagglutinazione, ma lasciano impregiudicata la questione impostata da v. Liebermann.

### VI. — **Ricerche sulla variabilità del potere emoagglutinante dei batteri.**

In correlazione colle precedenti ricerche accennerò ancora ad alcuni fatti che mi fu dato constatare durante le indagini da me praticate.

Esperimentando con batterî immersi in svariati veicoli, oppure a distanza di tempo con le medesime colture e rispettivamente emulsioni batteriche, constatai ripetutamente che, pur adoperando nella reazione gli stessi globuli rossi, la agglutinazione manifestavasi con intensità varia e qualche volta talmente variante da invertire i termini nella scala della agglutinazione di varie specie di globuli rossi. Eliminate le possibili cause d'errore dipendenti dalla tecnica ho potuto tuttavia assodare il fatto a conferma del quale riporto il seguente prospetto:

Stipite **a** — in { Acqua salata. / Acqua di condensazione di agar culturale.

*Globuli rossi di cavallo, cavia, scimia e uomo.*

| | Batterî in acqua di condensazione agar | Batterî in acqua salata |
|---|---|---|
| Globuli rossi di cavallo . . . | + | — |
| Id. di cavia . . . . | + + + | + |
| Id. di Scimia. . . . | + + | + + + |
| Id. di uomo . . . . | + | + + + |

Le constatate oscillazioni nell'intensità della emoagglutinazione dipendono verosimilmente a seconda dei casi o da sostanze che favoriscono o da sostanze che ostacolano il manifestarsi del fenomeno.

È probabile che anche qui i sali e rispettivamente la loro concentrazione esercitino la stessa influenza che esercitano sull'agglutinazione dei batterî (Bordet, Levaditi, Joos, Friedberger, Eisemberg e Volk, ecc.), d'altra parte è possibile anche che nelle culture si formino delle sostanze antagoniste all'emoagglutinina.

Mà la ricerca e la dimostrazione analitica dei fattori incriminabili nella oscillazione dell'emoagglutinazione inceppano in una intricata serie di difficoltà,

inerenti alla complessità del materiale d'indagine. Ond'è ch'io ho creduto limitarmi alla semplice constatazione del fatto senza entrare nella ricerca delle cause. La conoscenza del medesimo è praticamente importante ed utile non foss'altro perchè ci consiglia a servirci in simili esperimenti, per quanto è possibile, di veicolo batterico costante e definito.

VII. — **Sull'unicità o pluralità del potere emoagglutinante dei batterî.**

È noto come in riguardo alle emoagglutinine dei sieri alcuni osservatori (Bordet, Nolf, Malkoff, Joos, Bail, Radsiewski, fra di essi) hanno potuto dimostrare come le siero-emoagglutinine posseggano carattere di *specificità*, vale a dire che esse sono proprie di una sola qualità di globuli e che laddove un siero abbia la capacità di agglutinare i globuli rossi di diverse specie di animali, ciò è in dipendenza della presenza nel siero stesso di altrettante differenti emoagglutinine quante sono le specie di globuli rossi agglutinanti.

S'imponeva pertanto il quesito se anche nel riguardo de' batterî pluriagglutinanti si trattasse di unicità o di pluralità di attività emoagglutinante. Ho proceduto allo studio di questo quesito con ricerche praticate col solito metodo classico di Ehrlich e Morgenroth, quello dell'*assorbimento*. (*Absorptionsverfahren*). A tale scopo ho scelto uno stipite che agglutinasse in varia misura, globuli rossi di diverse specie d'animali ed ho aggiunto alla sua emulsione mano a mano tanti globuli rossi di specie molto agglutinabile quanti ne venivano agglutinati. Dopo un'ora di riposo completavo la sedimentazione coll'aiuto della centrifuga, indi spipettavo il liquido contenente i batterî. Questo liquido non solo *non* agglutinava più altri globuli rossi della specie di quelli con cui era stato prima a contatto, ma *non* agglutinava più nemmeno globuli rossi *di altra specie* in grado minore sensibili all'agglutinazione dei relativi batterî. Con altra prova inversa misi in contatto, con altra parte della stessa emulsione batterica, per primi de' globuli rossi poco agglutinabili e ne aggiunsi fino ad esaurimento di agglutinazione. Dopo sedimentazione de' globuli rossi e spipettamento dei batterî, portavo a contatto di questi una nuova specie di globuli più agglutinabili. Succedeva allora ancora l'agglutinazione dei secondi globuli rossi, sebbene non così intensa come coll'impiego di una emulsione batterica non ancora adoperata; così via si verificava ancora agglutinazione se adoperavo successivamente globuli rossi più sensibili all'agglutinazione. In tutte queste prove tenni naturalmente calcolo della concentrazione in cui venivano a trovarsi i batterî nelle successive miscele e cercai di compensare adeguatamente la soluzione coll'impiego di una quantità proporzionale ad essa.

Quali conclusioni si possono trarre da simili risultati?

Il fatto che globuli rossi fortemente agglutinabili spogliano i batterî di tutta la loro sostanza attiva, mi pare debba prevalere nel giudizio della questione ed autorizzi a ritenere trattarsi di *una sostanza attiva unica*. La ragione

del fatto per cui esperimentando su scala crescente con globuli rossi di diversa agglutinabilità, dopo avere assorbite tutte le emoagglutinine assorbibili con una determinata qualità di globuli, sia ancora possibile agglutinare coi batterî residui globuli rossi di altra specie più sensibile, può trovarsi ammettendo come in questo caso siano insufficienti le condizioni fisiche o chimiche, per intervento delle quali avviene la combinazione tra sostanza agglutinogena e sostanza agglutinabile; dimodochè la reazione s'interrompe quando vengono a mancare le condizioni medesime, per manifestarsi nuovamente con altri globuli rispetto ai quali le stesse condizioni sono favorevoli e così via. È possibile che avvenga qualche cosa di simile a quello che avviene nella agglutinazione dei batterî (Joos, Eisemberg u. Volk, Bordet) sotto l'azione del sale, per cui coll'aggiunta frazionata di sale ad una miscela di agglutinine e di batterî si osserva che avviene l'agglutinazione frazionata di batterî in quantità successivamente proporzionali al sale introdotto; mentre, se il sale è fin da principio sufficiente al completamento dell'agglutinazione, questa avviene tutta di botto. Così nel caso della emoagglutinazione batterica, trovandosi l'emoagglutinina in condizioni da entrare tutta in combinazione coi globuli rossi, si esaurisce; invece passa in frazioni successive ai globuli rossi quando in tempi successivi i globuli rossi siano in grado di assorbirla. Se realmente esistessero contemporaneamente nei batterî diverse sostanze attive *specifiche* per i globuli rossi di diverse specie d'animali, non si spiegherebbe perchè una sola specie di globuli rossi possa assorbire la propria e le altre specie di agglutinine.

Il contrasto poi tra l'unicità delle batterio-emoagglutinine o la pluralità delle siero-emagglutinine non può infirmare la possibilità dell'unicità stessa, poichè evidentemente nei sieri possono raggrupparsi una infinità di sostanze diverse e quindi anche di sostanze emoagglutinanti — abbiano esse o meno carattere e valore di anticorpi — mentre una molteplicità di emoagglutinine mal si confarebbe colla relativa semplicità della cellula batterica.

## Riepilogo.

Riassumendo i risultati ottenuti dalle mie ricerche ritengo di aver dimostrato quanto segue:

1° Molti stipiti di coli-batterî hanno la proprietà di agglutinare i globuli rossi di varie specie d'animali;

2° I globuli rossi di vari individui della stessa specie si agglutinano in egual misura di fronte agli stessi batterî emoagglutinanti;

3° Non sono dimostrabili emoagglutinine batteriche quali prodotti di secrezione o di escrezione dei batterî stessi ne' liquidi culturali, oppure di soluzione de' medesimi nell'acqua salata: ma l'emoagglutinazione avviene per una reazione che ha luogo corpo a corpo tra i batterî ed i globuli rossi;

4° I batterî uccisi colla formalina conservano integra la loro capacità

emoagglutinante, la quale non è affatto da ascriversi ad una funzione vitale dei batterî stessi;

5° La reazione (acida-neutra-alcalina) del veicolo in cui sono immersi i batterî non ha alcuna influenza sul manifestarsi dell'emoagglutinazione, nè sulla intensità di essa;

6° Varia invece l'intensità dell'emoagglutinazione col variare della natura e della costituzione del veicolo batterico;

7° La proprietà emoagglutinante de' battterî è verosimilmente unica ed identica per tutti i batterî, rimanendo esclusa la specificità delle emoagglutinine batteriche.

Bologna, aprile 1908.

III.

R.R. Spedali Riuniti di San Miniato

# Il sangue nell'infezione tifosa, con speciale studio intorno al comportarsi dei leucociti polimorfo-neutrofili considerati secondo lo schema dell'Arneth.

Osservazioni del dott. ALFREDO BUCALOSSI, direttore.

*(Continuazione e fine, v. fasc. 6).*

Leucociti polimorfo-nucleati neutrofili secondo lo schema di Arneth. — Dalle mie ricerche risulta che nell'infezione tifica *lo schema dell'Arneth dei polinucleati neutrofili si modifica in modo costante e marcato, nel senso che viene invertita la costituzione dello schema medesimo, con aumento numerico notevole dei leucociti compresi nelle colonne di sinistra* (*di quelli cioè ad un sol nucleo o a due nuclei o divisioni nucleari*) *e forte diminuzione fino a scomparsa di quelli compresi nelle colonne di destra* (*di quelli cioè a* 3, 4, 5 *nuclei o divisioni nucleari*). Infatti i polimorfo-neutrofili ad un nucleo solo raggiungono nell'infezione tifica non complicata la media di 67 % con un massimo di 82 ed un minimo di 52 %, quelli a due nuclei o divisioni nucleari la media di 15 % con un massimo di 16 % ed un minimo di 14 nell'osservazione XX; quelli a tre nuclei una media di 15 % con un massimo di 30 nell'osservazione XII ed un minimo di 9 nell'osservazione XV; quelli a quattro nuclei una media di 3 %, con un massimo di 11 % ed un minimo di 00 %. Raramente si osservano leucociti a cinque nuclei o divisioni nucleari.

*Che tale inversione dello schema dell'Arneth è già evidente nei primi giorni di malattia per accentuarsi sempre più nel terzo e quarto settenario; che in convalescenza lo schema di Arneth tende a riprendere la sua conformazione fisiologica senza però raggiungerla nemmeno* 15 *giorni dopo la guarigione; che nelle ricadute lo schema dell'Arneth tende di nuovo ad alterarsi. Nei casi di tifo grave complicato ad enterorragie gravi, ascessi, fatti broncopolmonari gravi lo schema dell'Arneth si mantiene sempre alterato nel modo sopradescritto, ma vi si possono ritrovare anche dei leucociti polimorfonucleati con cinque nuclei o divisioni nucleari.*

Non sto a discutere sull'interpretazione data dall'Arneth sull'età dei leucociti secondo il numero dei loro nuclei o divisioni nucleari, giacchè mi propongo di tornare su tale argomento quando fra breve avrò terminato di studiare lo schema dell'Arneth nelle più svariate malattie mediche o chirurgiche; mi limito ad affermare, come appare dalle tavole, il fatto di tale alterazione, che nell'infezione tifica è costante e che messo in relazione con gli altri dati dell'osservazioni ematologiche (*leucopenia, aumento percentuale dei linfociti, scarsità di cellule iodofile, scarsità di cellule eosinofile, poca alterazione nella quantità di emoglobina e dei globuli rossi*) e con i dati clinici e sperimentali può esser di valido aiuto nella diagnosi di tale malattia.

Benchè la diazoreazione descritta da Ehrlich nell'orina dei tifosi come specifica di tale malattia, abbia perduto ormai il carattere di specificità in tale malattia, avendola io ricercata sistematicamente, negli ammalati di tifo, l'ho trovata in tali ammalati fin dalla seconda settimana di malattia quasi sempre presente e di valido aiuto nella diagnosi di tale malattia.

Ho ricercato sistematicamente la presenza della sieroagglutinazione, sia eseguendola microscopicamente con la diluizione di 1 a 100, sia macroscopicamente col metodo culturale alla stessa diluizione. Ho saggiato sempre il fenomeno sopra tre campioni di tifo (uno dei quali mi era stato fornito dal laboratorio di anatomia patologica di Firenze, uno dal gabinetto d'igiene di Siena, uno acquistato da Kràl di Praga). A proposito di tale reazione, io l'ho trovata sempre presente nei casi studiati (sebbene con diversa intensità) fin dall'inizio del secondo settenario; debbo notare inoltre, che mentre nella maggior parte dei casi il fenomeno era ugualmente presente ed intenso su tutti e tre i campioni di bacilli tifosi, in altri pur manifestandosi evidentissimo in alcuni campioni mancava, in altro vi era appena evidente; di questo fatto, che già il dottor Menini ha osservato nel laboratorio di patologia generale di Firenze su un ceppo di *tifo Vassermann*, continuerò, dandomesene l'occasione, a farne oggetto di studio.

Ho ricercato anche sistematicamente la presenza o meno del *B. tifico* sia nelle orine sia nel sangue dei malati cadutimi in osservazione; per le orine facendo culture in brodo e successivi trapianti in piastre di agar; per il sangue culture in brodo col metodo Castellani e successive piastre in agar Drigalsky-Conradi, ed accertandomi poi, con tutti i mezzi d'indagine batteriologica differenziale, della diagnosi del microrganismo isolato e presentante i caratteri del tifo e nelle mie ricerche (32) ho ritrovato presente 22 volte nel sangue, 12 volte nelle orine il Bacillo di Eberth.

* * *

Ad intelligenza delle tavole rappresentanti il quadro dell'Arneth debbo dire che nella colonna I, che comprende i neutrofili ad un nucleo solo sono distinti con la lettera *M* i mielociti, con la lettera *p* le forme di passaggio, con la lettera *P* i polimorfo-neutrofili ad un sol nucleo o divisione nucleare. Nelle altre colonne con la lettera *R* il nucleo o porzione rotonda dei nuclei, con la lettera *L* il nucleo allungato o porzione allungata, così per es. 2 *R L* significa polimorfo-neutrofilo a tre divisioni nucleari di cui due rotonde, una allungata.

| Nome, Cognome<br>Periodo di degenza<br>in<br>Spedale | Giornata di malattia | Temperatura | Emoglobina | Numero dei globuli rossi | Numero dei globuli bianchi | Valore globulare | Formula leucocitaria | | | | Schema |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Polimorfonucleati | Eosinofili | Grandi mononucleati e di passaggio | Linfociti | I<br>M-p-P |
| **IV.** | | | | | | | | | | | |
| S... A... m. di anni 31 resta in spedale dal 10 marzo al 16 aprile 1905. Tifo di media intensità senza complicanze. Esito in guarigione. | 10ª | 39.1 | 85 | 5,150,000 | 6,000 | 0.81 | 75 | 0 | 3 | 22 | 0-1-68 |
| | 18ª | 37.9 | 76 | 4,615,000 | 5,420 | 0.85 | 72 | 1 | 4 | 23 | 0-1-65 |
| | 30ª | 36.4 | 75 | 4,812,000 | 7,180 | 0.81 | 61 | 2 | 7 | 30 | 0-2-55 |
| **VI.** | | | | | | | | | | | |
| L... I... f. di anni 10 resta in spedale dal 4 luglio al 13 agosto 1905. Tifo di media intensità. Complicato da elmintiasi per ascaridi. Esito in guarigione. | 9ª | 39.5 | 86 | 5,755,000 | 4,015 | 0.79 | 65 | 0 | 2 | 33 | 0-0-82 |
| | 22ª | 37.4 | 65 | 5,035,000 | 3,200 | 0.74 | 57 | 1 | 9 | 33 | 0-3-59 |
| | 30ª | 36.5 | 86 | 5,116,000 | 11,500 | 0.83 | 60 | 0 | 3 | 37 | 0-2-67 |
| **XVI.** | | | | | | | | | | | |
| G... M... f. di anni 24 resta in spedale dal 13 agosto al 28 settembre 1906. Tifo di media intensità. Leggere e frequenti epistassi. Mughetto. Esito in guarigione. | 7ª | 38.8 | 76 | 5,015,100 | 3,720 | 0.75 | 75 | 0 | 4 | 21 | 0-1-59 |
| | 15ª | 39.2 | 75 | 4,545,000 | 5,200 | 0.82 | 69 | 0 | 4 | 27 | 0-2-50 |
| | 34ª | 36.2 | 97 | 5,825,130 | 6,400 | 0.85 | 73 | 2 | 3 | 22 | 0-4-27 |
| **XX.** | | | | | | | | | | | |
| F... M... f. di anni 24 resta in spedale dal 16 ottobre al 14 novembre 1906. Tifo di media intensità. In convalescenza fatti bronco-polmonari. Esito in guarigione. | 10ª | 39.9 | 73 | 4,825,120 | 4,412 | 0.75 | 62 | 0 | 3 | 35 | 0-2-64 |
| | 19ª | 37.9 | 57 | 4,375,210 | 5,600 | 0.65 | 45 | 0 | 5 | 50 | 0-5-59 |
| | 27ª | 36.4 | 80 | 4,815,110 | 4,850 | 0.85 | 53 | 2 | 5 | 40 | 0-2-48 |
| | 36ª | 36.3 | 82 | 4,812,000 | 9,100 | 0.86 | 60 | 8 | 2 | 30 | 0-1-34 |
| **XXII.** | | | | | | | | | | | |
| C... P... m. di anni 30 resta in spedale dal 10 novembre 1906 all'11 febbraio 1907. In convalescenza compaiono numerosi ascessi da stafilococco piogeno aureo. | 12ª | 38.5 | 65 | 4,815,050 | 4,120 | 0.69 | 74 | 0 | 4 | 22 | 0-4-55 |
| | 30ª | 37.5 | 65 | 4,250,000 | 4,610 | 0.76 | 81 | 1 | 7 | 11 | 0-2-59 |
| | 45ª | 37.4 | 42 | 3,100,000 | 10,000 | 0.68 | 81 | 2 | 6 | 11 | 0-3-36 |
| | 56ª | 36.4 | 58 | 3,850,000 | 5,815 | 0.72 | 74 | 1 | 4 | 21 | 0-3-32 |

| ll'Arneth | | | V | Riassunto dello schema di Arneth | | | | | OSSERVAZIONI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II | III | IV | | I | II | III | IV | V | |
| R-2L-RL | 3R-3L-2RL-2LR | 4R-4L-3RL-3LR-2L2R | 5 | | | | | | |
| 3- 5- 3 | 3-1- 5 - 6 | 1 - 1-3 -0 - 0 | 0 | 69 | 11 | 15 | 5 | 0 | Iodofile scarse. |
| 4- 4- 3 | 2-4- 5 - 7 | 1 - 0-2 -1 - 1 | 0 | 66 | 11 | 18 | 5 | 0 | Id. |
| 1- 4- 7 | 2-6-12 - 6 | 3 - 0-1 -0 - 1 | 0 | 57 | 12 | 26 | 5 | 0 | Id. |
| | | | | | | | | | Diazoreazione e sieroagglutinazione evidenti. Coltura orine negative, dal sangue positiva per il B. di Eberth in 10ª giornata di malattia. |
| 1- 3- 2 | 3-2- 3 - 3 | 0 - 1- 0-0 - 0 | 0 | 82 | 6 | 11 | 1 | 0 | Iodofile scarse. |
| 3-10- 8 | 4-0- 3 - 5 | 1 - 1- 2-0 - 1 | 0 | 62 | 21 | 12 | 5 | 0 | Id. |
| 2- 6- 8 | 0-2- 2 - 7 | 1 - 0- 0-1 - 0 | 2 | 69 | 16 | 11 | 2 | 2 | Id. |
| | | | | | | | | | Diazoreazione e sieroagglutinazione Widal marcate. Colture orine e sangue positive per B. di Eberth. |
| 2- 9- 8 | 3-5- 6 - 6 | 0 - 0- 1-0 - 0 | 0 | 60 | 19 | 20 | 1 | 0 | Iodofile assenti. Sudanofile assenti. Globuli rossi policromatici, qualche figura Demel. |
| 2- 7- 8 | 1-3- 8 - 8 | 2 - 2- 2-4 - 1 | 0 | 52 | 17 | 20 | 11 | 0 | Iodofile assenti. Sudanofile scarsissime. Come sopra. |
| 2-10- 4 | 4-5-10 - 14 | 4 - 3- 6-3 - 4 | 0 | 31 | 16 | 33 | 20 | 0 | Id. |
| | | | | | | | | | Diazoreazione e sieroagglutinazione evidenti. Coltura orine e sangue negative. |
| 2- 9- 5 | 4-4- 3 - 4 | 2 - 0- 1-0 - 0 | 0 | 66 | 16 | 15 | 3 | 0 | Iodofile e sudanofile assenti. |
| 1- 8- 5 | 1-6- 5 - 3 | 1 - 1- 3-2 - 0 | 0 | 64 | 14 | 15 | 7 | 0 | Iodofile assenti. Sudanofile scarse. |
| 2- 6- 6 | 4-5- 6 - 8 | 0 - 4- 2-4 - 3 | 0 | 50 | 14 | 23 | 13 | 0 | Id. |
| 3-18-10 | 3-6- 5 - 10 | 2 - 2- 1-2 - 2 | 1 | 35 | 31 | 20 | 9 | 1 | Comparsa di qualche sudanofila a grosse zone. |
| | | | | | | | | | Diazoreazione e sieroagglutinazione evidenti. Culture orine e sangue positive per il B. di Eberth. |
| 1- 6- 7 | 2-8- 8 - 6 | 0 - 1-1 -0 - 1 | 0 | 59 | 14 | 24 | 3 | 0 | Corpuscoli rossi policromatici, qualche normoblasta. Iodofile scarse. Sudanofile scarse. |
| 1- 6- 4 | 1-4- 3 - 5 | 2 - 1-3 -3 - 4 | 2 | 61 | 11 | 13 | 13 | 2 | Id. |
| 4- 8- 6 | 5-8- 7 - 6 | 3 - 2-3 -4 - 3 | 2 | 39 | 18 | 26 | 15 | 2 | Id. |
| 4- 7- 8 | 6-9-10 - 12 | 2 - 3-1 -1 - 1 | 1 | 35 | 19 | 37 | 8 | 1 | Comparsa di sudanofile a grosse gocce. Corpuscoli purulenti. |
| | | | | | | | | | Diazoreazione e sieroagglutinazione evidenti. Colture orine negative, dal sangue B. di Eberth e stafilococco piogeno aureo. |

| Nome, Cognome Periodo di degenza in Spedale | Giornata di malattia | Temperatura | Emoglobina | Numero dei globuli rossi | Numero dei globuli bianchi | Valore globulare | Formula leucocitaria | | | | Schema |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Polimorfonucleati | Eosinofili | Grandi mononucleati e di passaggio | Linfociti | I M-p-P |
| XXIII. T... A... f. di anni 18 resta in spedale dal 19 dicembre 1906 al 27 gennaio 1907. Tifo di media intensità. Esito in guarigione. | 5ª | 39.1 | 95 | 5,075,030 | 5,200 | 0.91 | 80 | 0 | 5 | 15 | 0-2-79 |
| | 11ª | 38.7 | 85 | 5,025,000 | 5,185 | 0.84 | 70 | 0 | 4 | 26 | 0-4-81 |
| | 30ª | 37 | 91 | 5,350,115 | 6,905 | 0,85 | 61 | 1 | 4 | 35 | 0-4-61 |
| XXV. S... P... f. di anni 19 resta in spedale dal 28 dicembre 1906 al 27 gennaio 1907. Tifo leggero. Esito in guarigione. | 10ª | 39.5 | 76 | 4,075,035 | 4,835 | 0.93 | 75 | 0 | 5 | 20 | 0-1-69 |
| | 22ª | 36.5 | 93 | 5,035,100 | 8,204 | 0.92 | 60 | 5 | 8 | 27 | 0-3-51 |
| XXVII. F... T... f. di anni 30 resta in spedale dall'11 settembre all'11 novembre 1907. Tifo grave, fenomeni nervosi cerebrali gravi. Stato di stupore. Esito in guarigione. | 5ª | 40.3 | 72 | 4,600,100 | 4,540 | 0.78 | 80 | 0 | 6 | 14 | 0-0-58 |
| | 12ª | 39.5 | 80 | 4,420,000 | 3,500 | 0.90 | 70 | 1 | 3 | 26 | 0-1-69 |
| | 45ª | 36.4 | 98 | 5,180,200 | 6,320 | 0.94 | 70 | 2 | 4 | 24 | 0-4-56 |
| XXXII. L... A... f. di anni 31 resta in spedale dal 4 al 18 dicembre 1907. Tifo grave con enterorragie. Muore in 16ª giornata. | 12ª | 39.6 | 65 | 4,855,000 | 6,100 | 0.67 | 75 | 0 | 5 | 20 | 0-2-60 |
| | 15ª | 39.5 | 45 | 2,850,000 | 6,150 | 0.79 | 82 | 0 | 4 | 14 | 0-4-59 |

*Nota.* — Parecchie osservazioni in numero di 23 furono, per comodo di stampa, omesse, sc-gliendo le più dimostrative.

| ll'Arneth | | | V | Riassunto dello schema di Arneth | | | | | OSSERVAZIONI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II | III | IV | 5 | I | II | III | IV | V | |
| -2L-RL | 3R-3L-2RL-2LR | 4R-4L-3RL-3LR-2L2R | | | | | | | |
| - 6- 6 | 0-2- 1 - 2 | 0 - 0-0 -0 - 0 | 0 | 81 | 14 | 5 | 0 | 0 | Iodofile e sudanofile scarse. |
| - 5- 4 | 0-2- 1 - 2 | 0 - 0-0 -0 - 0 | 0 | 85 | 10 | 5 | 0 | 0 | Id. |
| - 9- 6 | 2-5- 3 - 6 | 1 - 0-1 -0 - 0 | 0 | 65 | 17 | 16 | 2 | 0 | Diazoreazione assente. Sieroagglutinazione marcata. Colture dal sangue e dall'orine negative. |
| - 6- 7 | 2-3- 2 - 3 | 2 - 0-0 -2 - 0 | 0 | 70 | 16 | 10 | 4 | 0 | Iodofile assenti. Sudanofile scarsissime. |
| - 7- 2 | 3-8- 7 - 7 | 1 - 1-3 -3 - 2 | 1 | 54 | 10 | 25 | 10 | 1 | Id. |
| | | | | | | | | | Diazoreazione e sieroagglutinazione evidenti. Dall'orine colture negative, dal sangue positive per B. di Eberth. |
| 5-10- 6 | 2-4- 3 - 4 | 0 - 2-1 -3 - 2 | 0 | 58 | 21 | 13 | 8 | 0 | Iodofile assenti. Sudanofile scarsissime. |
| 5-10- 8 | 1-0- 2 - 4 | 0 - 0-0 -0 - 0 | 0 | 70 | 23 | 7 | 0 | 0 | Id. |
| 5- 6- 5 | 3-5- 4 - 4 | 1 - 1-2 -1 - 2 | 0 | 60 | 17 | 16 | 7 | 0 | Diazoreazione e sieroagglutinazione marcate. Colture orine e sangue positive per il B. di Eberth. |
| 1- 4- 5 | 2-3- 6 - 8 | 3 - 0-3 -1 - 2 | 0 | 62 | 10 | 19 | 9 | 0 | Iodofile scarse. Sudanofile rarissime. |
| 1- 6- 6 | 3-4- 5 - 2 | 2 - 1-2 -1 - 2 | 2 | 63 | 13 | 14 | 8 | 2 | Globuli rossi policromatici. Iodofile scarse. Sudanofile rare. |
| | | | | | | | | | Diazoreazione e sieroagglutinazione evidenti. Coltura orine negativa e sangue positiva per B. di Eberth. |

IV.

Istituto di Clinica chirurgica della R. Università di Messina
diretto dal prof. Gaspare D'Urso

# Ricerche sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati

per il dottor GALLETTA VINCENZO.

Nel presente lavoro, eseguito per consiglio del prof. D'Urso, vengo ad esporre delle ricerche proprie, dirette alla determinazione di criteri diagnostici differenziali fra essudati e trasudati, nonchè alcune altre, di controllo a quelle già note.

La ricerca delle differenze fra le due specie di prodotti patologici si è mostrata importantissima sin dal suo primo apparire, tanto dal punto di vista scientifico che clinico, per cui essa è diventata uno dei soggetti più assidui d' indagine per la diagnostica sia chimica, che microscopica.

Attirata vivamente su di sè l'attenzione di numerosi osservatori, questi fecero pro' di tutt'i possibili metodi d'esame, man mano che s'andavano scoprendo per lo studio, rivolto ad altri argomenti, come per es: del sangue, e di altri liquidi fisiologici, onde trovare finalmente un procedimento che ne costituisse il carattere differenziale per eccellenza.

Non tutti però sono dello stesso avviso, di credere cioè ad una reale, netta differenza fra essudati e trasudati, e reputano quindi inutile affannarsi ad applicare i risultati delle vecchie ricerche, ed a cercarne di nuove. Fra gli altri, di tale opinione è il Courmont, il quale dice:

« Disgraziatamente il limite è mal definito, e noi non possiamo distinguere, in base alla composizione, un liquido semplicemente edematoso, da un liquido infiammatorio, o, quanto meno, vi troviamo tutt'i gradi di passaggio ».

I criterii differenziali, sin'ora conosciuti, sono piuttosto numerosi, ed i continui tentativi di nuovi chiaramente dimostrano che i già preesistenti non sodisfano completamente, o meglio rigorosamente, ai desiderata e ai bisogni sia dal lato scientifico, che clinico. Il Landolfi in una sua pregevole pubblicazione li dispone coll'ordine seguente: 1° aspetto e colorito; 2° densità; 3° crioscopia; 4° viscosità (Zeri); 5° albumina; 6° rapporto tra densità ed albumina (Reuss); 7° ricerche quantitative sulle sostanze albuminose e rapporto tra la serina e la globulina (Mya e Viglezio); 8° glucosio; 9° acetone (Jaksch); 10° urea (Hellmut Ulrici); 11° acido urico (Galdi ed Appiani); 12° sali di calcio; 13° quantità d'azoto (Sansoni e Fornaca); 14° sostanze estrattive; 15° residuo solido (Frerichs); 16° metodo del Rivalta; 17° lipasi (Zeri); 18° coagulabilità; 19° sostanze urofane (Rosenbach, Berger, Landolfi); 20° metodo del Tedeschi; 21° esame microscopico (Widal e Ravaut ecc.); 22° esame batteriologico e batterioscopico; 23° autosierodiagnosi (Landolfi); 24° autolisi (Galdi); 25° potere emolitico (Castellino, Dominici e Gori); 26° potere emoagglutinante; 27° tossicità (Castellino), ai quali bisogna aggiungere anche il metodo del Grollo, cioè della prova e controprova emolitica, nonchè quella delle emolisine ed antiemolisine, che per il loro contenuto variabile non possono costituire un elemento diagnostico. Tuttavia fu notato che gli essudati possiedono in generale proprietà antiemolitiche più accentuate (Lüdke).

La prova di Hellmut Ulrici non s'è mostrata molto esatta per la diagnosi differenziale fra essudati e trasudati, ma secondo Javal e Adler, la conoscenza del grado di concentrazione ureica del siero è un elemento importante di prognostico

nella uremia, dacchè il dosaggio dell'urea nei trasudati è più rapido e più esatto che nel siero, questi liquidi essendo molto meno ricchi d'albumina.

I liquidi patologici sono stati anche oggetto di altre ricerche fisico-chimiche, oltre della viscosità già ricordata, i risultati della quale anzi sono contraddittorii, perchè mentre lo Zeri rilevò un indice viscosimetrico maggiore negli essudati che nei trasudati, non constatarono la medesima cosa Borelli e Datta.

Henri Iscovesco dice che il liquido peritoneale non contiene che dei colloidi positivi, albumine positive, globuline positive; mancano in esso globuline negative per coagulare.

Lo stesso autore, unitamente a Joltrain e Monier-Vinard, son pervenuti alle seguenti conclusioni: 1° l'esame fisico-chimico d'un essudato permette di tirare delle conclusioni sullo stato della membrana che contiene il liquido patologico; 2° un liquido peritoneale o pleurale contenente delle globuline negative, ed a conduttività elettrica superiore a quella del siero, prova che la sierosa è alterata; 3° si può affermare l'integrità della sierosa, allorquando ci si trova in presenza d'un essudato pleurale o peritoneale a conduttività elettrica debole, come allorquando l'essudato non contiene globuline negative; 4° il versamento peritoneale, che si osserva nella cirrosi di Laënnec, è accompagnato da importanti alterazioni della sierosa peritoneale, alterazioni riferibili sia alla permeabilità della sierosa circa i sali, sia alla presenza d'elementi anormali (globuline negative) forniti al liquido dalla parete.

Le mie ricerche sugli essudati e trasudati sono state rivolte allo studio del contenuto in amilase, in fermenti digestivi (pepsina e tripsina), in peptoni, nonchè ad ottenere una precipitina specifica per gli uni o gli altri dei liquidi suddetti. Per quanto mi sappia, uno studio simile non era stato sin'ora eseguito.

Delle ricerche già note rifeci le seguenti: 1° peso specifico; 2° prova del Rivalta; 3° reazione; 4° acetone; 5° lipase; 6° albumina ed azoto totale; 7° citodiagnosi; 8° eteroemolisi (Santini e Romani); 9° prova e controprova emolitica; 10° prova colla tintura di guaiaco (Tedeschi).

Come carattere generale dico subito che i trasudati si presentarono generalmente limpidi e di color giallo-chiaro o cedrino; gli essudati invece più colorati, più torbidi, con frequenti riflessi giallastri o verdastri e alcune volte più o meno ematici.

Per la prova del Rivalta ho usato l'ultima maniera di ricerca dell'autore: a cmc. 100 d'acqua distillata o comune ho aggiunto, invece di una, due gocce di acido acetico glaciale, e dopo aver bene agitato, feci cadere a fior d'acqua nel bicchiere o nel cilindro graduato contenente la diluitissima soluzione, una goccia del liquido da esaminare. Stava allora ad osservare se la goccia nel discendere fino al fondo del recipiente lasciasse dietro di sè una bella striscia bianco-azzurrognola tortuosa che man mano si suddividesse in tante altre striscie per il diffondersi e il mescolarsi della goccia col liquido degli strati inferiori, striscie di color simile a quello che assume l'acqua per l'aggiunta di liquor d'anice, o somiglianti molto alle striscie opalescenti e tortuose di fumo che veggonsi innalzarsi dall'estremità accesa d'uno zigaro, oppure se la goccia desse luogo ad un semplice inalbamento appena visibile, o infine non producesse alcun precipitato. Non trascurai poi di ricercare se la nubecola si ridisciogliesse prontamente in un lieve eccesso d'acido.

Per l'acetone usai il metodo del Legal, che, come si sa, consiste nel prendere cmc. 5 di liquido patologico (previa distillazione), a cui s'aggiunge prima una pastiglia di potassa caustica, e poi centigr. 2, 5 di nitro-prussiato di soda. La presenza di acetone è rivelata da una colorazione rossa evidentissima del liquido.

Per la lipase usai il metodo esposto dallo Zeri non nella sua nota preventiva (cmc. 5 di liquido e cmc. 10 di reattivo), ma nel lavoro completo, e che consiste in

ciò: a cmc. 2 del liquido patologico s'aggiungono cmc. 15 d'una soluzione acquosa all'1 % di monobutirrina Merk (monogliceride dell'acido butirrico); si neutralizza perfettamente il miscuglio, e si tiene alla stufa a 40° per trenta minuti primi. Trascorso questo tempo, il liquido è divenuto acido. Con una soluzione titolata di carbonato di soda al 2.12 ‰ si riporta il liquido al grado primitivo di neutralizzazione. Al principio della ricerca s'aggiungono al liquido 2-3 goccie di soluzione alcoolica di fenolftaleina come indicatore.

La quantità di soluzione di carbonato di soda impiegata per riportare il liquido al grado primitivo di neutralizzazione indica la quantità di monobutirrina scissa, cioè la quantità di lipase presente nel liquido in esame. E' utile fare due prove, come controllo.

Lo Zeri inoltre avverte che nelle ricerche, quando si abbia a disposizione una quantità discreta di prodotto patologico, tanto più se questo è un essudato, può accadere che coagulandosi, sia nel coagulo trattenuta una parte del fermento.

Per ovviare a tale inconveniente, egli suole aggiungere ad ogni 15-20 cmc. di liquido patologico, cmc. 2 di soluzione all'1 % d'ossalato d'ammonio, la quale aggiunta non modifica notevolmente i risultati.

Per l'amilase ho usato lo stesso procedimento del Migliacci nelle sue ricerche sull'amilase nel siero di sangue e nelle urine. Invece del liquido di Fehling, viene adoperato il liquido violetto, che risulta composto di tre soluzioni: 1° lisciva di soda a 24°, Beaumè cmc. 500; 2° sale di Seignette gm. 200, sciolto in cmc. 200; 3° solfato di rame disseccato alla carta, 36.46 in cmc. 140 di $H_2O$.

Si mescolano le tre soluzioni, e si portano ad un litro. A 50 cmc. di questa miscela s'aggiungono gm. uno di ferrocianuro di K, e cmc. 350 d'$H_2O$. Per ridurre il rame di cmc. 20 di quest'ultima miscela occorrono gm. 0.0185 di zucchero.

Preparati cmc. 100 di salda d'amido all'1 %, e versatili in una Erlenmayer, li sterilizzavo con una sufficiente bollitura, anzi che coll'autoclave a + 110°, come fa il Migliacci. Lasciatili poi raffreddare convenientemente, vi versavo cmc. 4 di liquido patologico, e cmc. 2 di toluolo, quest'ultimo per evitare processi putrefattivi, e poneva il tutto in termostato a 37°, tenendovelo per 24 ore, trascorse le quali, lo facevo bollire, e dopo l'aggiunta di qualche goccia d'acido acetico diluito, filtravo. Riportavo il filtrato a 100 cmc., aggiungendovi tant'acqua distillata, quanta se ne era evaporata per le due ebollizioni. Presi infine cmc. 20 di liquido violetto, e determinai la quantità di glucosio formatosi, considerando come avvenuta la completa riduzione del rame dei 20 cmc. di liquido violetto, quando questo assumeva un colore giallo-canerino chiaro pei trasudati, giallo-carico cotto per gli essudati.

Io ho usato sempre cmc. 100 di salda d'amido, e cmc. 4 di liquido patologico pel fatto che per alcuni trasudati occorsero, per la riduzione del liquido violetto, più di cmc. 50 della suddetta salda.

Il liquido violetto, al momento della sua riduzione, assumeva un color giallo-canerino chiaro d'emblée coi trasudati, mentre cogli essudati un color violaceo con riflessi rossicci dapprima, che andava man mano sbiadendo, sino ad assumere infine un color giallo-carico cotto.

Non ho trovato nessuna ragione di preferire alla salda d'amido la soluzione di glicogene all'1 %, come vorrebbero Loeper e Ficaï

Per l'analisi quantitativa dell'albumina feci uso dell'albuminometro d'Esbach, non avendo potuto ricorrere al metodo della pesata. Volli d'altra parte provare il metodo del Runeberg che, per quanto approssimativo, pure è ritenuto sufficiente pei bisogni della pratica. Esso consiste in ciò: « se in una provetta, contenente il liquido da esaminare, si fanno cadere alcune gocce d'acido nitrico può accadere che si formi un precipitato di fiocchi densi, pesanti, aderenti che cadono al fondo,

ovvero si ottengono dei fiocchi numerosi, grandi, che per solito precipitano al fondo, ma sono liberi gli uni dagli altri e facilmente si distruggono, o, finalmente, si ha una forte opalescenza, oppure si formano piccoli fiocchi liberi, che si mantengono per lungo tempo sospesi nel liquido. Nel primo caso si tratta d'essudato, nel secondo di transudato da stasi, e nel terzo di transudato puramente idroemico.

Pel potere etero-emolitico usai la medesima tecnica, seguita da Santini e Romani.

Preso del sangue di coniglio, lo defibrinavo, e dopo qualche ora di riposo, toltone il siero, facevo una sospensione di globuli al 5 % in una soluzione di NaCl al 0.85 %. Disponevo tale miscela in vari tubi da saggio, ponendone in ciascuno 5 cmc., ed aggiungendo ad ognuno di essi quantità decrescenti di liquido patologico (1 cmc. ; ½ cmc. ; $^1/_{10}$ di cmc. per provetta); lasciavo a sè un quarto tubo, con la sola miscela di globuli in cloruro di sodio, senz'aggiunta di siero, per controllo.

In alcuni casi, invece di sangue di coniglio, usai sangue defibrinato di cane e di capretto, dei cui globuli rossi feci sospensione in soluzione di NaCl al 0.92 %.

Lasciatili poi in riposo per 24 ore, giudicavo dell'avvenuta o no emolisi, secondo che il liquido dei tubetti rimaneva perfettamente incoloro, oppure colorato, e in quest'ultimo caso, dalle varie altezze deducevo il vario grado del potere etero-emolitico, indicandolo nella seguente maniera: 1° 4 + l'emolisi completamente avvenuta, cioè la totale distruzione dell'emazie; 2° 3 + l'emolisi completa, ma con la persistenza di scarso deposito al fondo della provetta; 3° 2 + la diffusione completa dell'emoglobina dai globuli, ma questi tutti depositati al fondo del tubo; 4° 1 + la scarsa diffusione dell'emoglobina che tinge, circa per metà soltanto, la colonna liquida; 5° + la minima fuoriuscita dell'emoglobina che s'innalza solo per pochi millimetri al disopra del deposito dei globuli intatti.

6° — L'assoluta mancanza di emolisi, rivelata dal fatto che il liquido, al quale furono mescolate l'emazie, dopo la loro sedimentazione, era rimasto perfettamente limpido ed incolore.

Santini e Romani fanno notare che la minima fuoriuscita dell'emoglobina, come si rileva al n. 5, lascia dubbiosi se in tal caso esista *vero* potere emolitico in un siero, che anche alla dose rilevante di un cmc., dà solo una così scarsa diffusione d'emoglobina.

La tecnica della prova e controprova emolitica, usata già dal Grollo, e da me seguìta, è la seguente: ad un cmc. di siero s'aggiungono 3-4 gocce di sangue defibrinato di coniglio o di vitella (meglio preferire il secondo); si agita la provetta e si pone intermostato alla temperatura di 30°; se l'emolisi dopo 12 ore non avviene può trattarsi d'un transudato, ma anche d'un essudato.

Allora bisogna fare la controprova emolitica, aggiungendo *sensibilizzatrice* al siero in esame. Se i corpuscoli rossi eterogenei sono quelli del coniglio, si adoperi la sensibilizzatrice del cane, se quelli del vitello, la sensibilizzatrice del siero umano normale.

Si ha allora una completa emolisi nel caso di transudato, assenza d'emolisi nel caso d'essudato.

Se invece nella prima prova emolitica si ha emolisi completa con diffusione di emoglobina a tutta la colonna di siero, si tratta d'essudato; se una cupola emolitica, può trattarsi d'essudato, ma anche di transudato; facendo allora la controprova emolitica, se trattasi di transudato, si ha un'emolisi completa.

L'azoto totale l'ho determinato col Kijeldahl.

La prova colla tintura di guaiaco l'eseguii secondo i suggerimenti del Canestro il quale, fondandosi su alcune ricerche di Mayer di Monaco, sulla proprietà cioè del sangue in alcune forme di leucemia (mielogena) di dare colla tintura di guaiaco la tipica reazione, senza aggiunta di *ossidanti*, ha, per consiglio del Tedeschi, applicato tale principio all'esame dei versamenti.

Secondo lui, questa reazione isto-chimica può far differenziare essudati, in cui l'elemento cellulare predominante è il leucocito polinucleare, da essudati a tipo mononucleare, e da trasudati: poichè in questi la reazione è negativa, in quelli per lo più positiva.

Per la ricerca dei peptoni ho prima dealbuminizzato il liquido col calore e solfato d'ammonio, ed eseguita poi sul filtrato la prova del biureto.

Pei fermenti ho praticato sui liquidi lo stesso procedimento delle urine.

Presa della fibrina di cane, e liberatala completamente dalle emazie con opportuno lavaggio in acqua corrente, la tenni per 12-24 ore in circa 200 gm. di liquido patologico, e dopo avernela estratta, asportai con carta bibula l'eccesso di siero, di cui era imbevuta. Divisala poi in tre parti, la disposi in tre tubi, di cui uno conteneva da 25 a 30 cmc. dis oluzione d'HCl al 2 $^0/_{00}$; un altro una medesima quantità d' una debole soluzione d'idrato sodico, e l'ultimo infine semplice acqua distillata.

Ponevo il tutto in stufa a 37°. Già dopo poche ore la fibrina dei due primi tubi cominciava a gonfiarsi e a disgregarsi, fino al completo disfacimento dopo alcune altre ore, mentre la fibrina del tubo, contenente semplice acqua distillata, non subiva alcuna modificazione. Fatta poi nel liquido dei due primi tubi la reazione del biureto, in generale essa riuscì negativa. Per la precipitina adottai il procedimento del prof. Dario Maragliano che, comeè noto, fu il primo ad ottenere, mercè d'esso, una precipitina specifica pel carcinoma gastrico.

Col medesimo metodo, cioè della *precipitazione biologica* frazionata, il Tedeschi per consiglio del prof. Edoardo Maragliano, potè anch'egli *mettere in evidenza nei conigli trattati col siero di determinati nefritici una precipitina specifica*, la quale si trova propriamente nel siero dei conigli iniettati col siero di nefritici discrasici, mentre non si trova in generale in quelli trattati col siero di nefritici acuti.

Dirò sommariamente dei risultati di alcune ricerche, riferendo invece ordinatamente e più dettagliatamente su quelli delle altre.

Ho trovati presenti i peptoni sia negli essudati che nei trasudati, in generale più abbondanti nei primi che nei secondi. L'acetone lo rivelai scarsamente solo in qualche essudato, e risultati non ben costanti ottenni dall'uso della tintura di guaiaco e dalla prova del Grollo.

Riguardo ai fermenti digestivi ne ho notati due: uno cioè agente come la pepsina, ed un secondo come la tripsina, più evidente il primo che l'ultimo; essi non arrivano però quasi mai, nella digestione della fibrina al termine ultimo dei peptoni. Tale ricerca non mostrò nessun valore come elemento diagnostico differenziale.

Circa la precipitina non posso dir nulla di concreto, scarse essendo state le osservazioni, e non chiari i risultati. Credo però che valga la pena di insistere su questa ricerca, poichè mi è sembrato d'aver forse ricavato qualche risultato dai trasudati.

Ed ora passo ad esporre i vari casi, che costituirono l'oggetto delle mie ricerche, credendo conveniente raggrupparli secondo il seguente ordine.

Il materiale in buona parte mi provenne dalla clinica chirurgica; alcuni casi dai reparti ospedalieri; alcuni dalla pratica privata; due dalla clinica medica. Di ogni caso sarà, fra parentesi, indicata la provenienza.

## I. — Trasudati.

OSSERVAZIONE I (Trasudato addominale). — A... F... d'anni 30. Diagnosi: cirrosi mista (Pratica privata). L'ammalata sofferse per vario tempo di calcolosi biliare ed itterizia, a cui seguì cirrosi biliare ipertrofica ipersplenomegalica.

Nell'ultimo periodo della malattia la cirrosi subì la fase atrofica, con conseguente idrope ascite. Furono praticate in tutto 21 punture. L'esame del primo liquido dette:

P. S. 1009. Prova del Rivalta negativa (e tale si mantenne sino all'ultima puntura). Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.20 su 2 cmc. di liquido. (Amilase) Glu-

cosio gm. 0.037 %. Albumina gm. 12 ‰ all'Esbach; 2° caso Runeberg (nelle ultime punture scese sino al 5 ‰). Citodiagnosi: emazie e cellule endoteliali abbondanti delle quali ultime alcune son ricche di goccioline adipose, e qualcuna trasformata quasi addirittura in una gocciola di grasso; linfociti e mononucleati medî scarsi; qualche polinucleato piccolo. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 1 +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Da notare che il liquido della 21ª puntura, alla quale dopo pochi giorni seguì la morte, dette nella prova dell'amilase gm. 0.264 di glucosio.

Osservazione II (Trasudato addominale). — N... G..., d'anni 65. Compressioni della porta per carcinoma epatico, secondario a carcinoma dello stomaco. (Pratica privata).

P. S. 1009. Prova del Rivalta negativa. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.20. (Amilase) Glucosio gm. 0.040 %, albumina gm. 20 ‰ all'Esbach; 2° caso Runeberg. Citodiagnosi: Emazie abbondanti; cellule endoteliali, linfotici e mononucleati medî in discreto numero. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 1 +; con ½ cmc. —; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione III (Trasudato addominale). — C... G..., di anni 42. Diagnosi: Cirrosiepatica. (Pratica priv.).

P. S. 1009. Prova del Rivalta negativa. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.15 su 2 cmc. di liquido. (Amilase) Glucosio gm. 0.060 ‰. Albumina gm. 10 ‰. Citodiagnosi: cellule endoteliali in discreto numero; pochi globuli rossi e leucociti mononucleati medî, qualcuno grosso. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero —; con ½ cmc. —; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione IV (Trasudato addominale). — E... G..., di anni 21. Diagnosi: Morbo di Banti? (Pratica priv.).

P. S. 1007. Prova del Rivalta negativa. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.20. (Amilase) Glucosio gm. 0.045 %. Albumina gm. 6 ‰; 2° caso Runeberg. Citodiagnosi: scarse cellule endoteliali, alcune ben conservate, altre in via di disfacimento; pochi globuli rossi; abbondanti mononucleati medî e grossi; qualche linfocita. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ —; tubo di controllo —.

Osservazione V (Trasudato addominale). — G... S..., d'anni 70. Diagnosi: Cirrosi epatica. (Ospedale).

P. S. 1010. Prova del Rivalta positiva, ma s'avvera lentamente. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.10. (Amilase) Glucosio gm. 0.050 %. Albumina gm. 16 ‰. Citodiagnosi: varie cellule endoteliali, linfociti, e mononucleati medî, scarse emazie. Eteroemolisi; con 1 cmc. di siero 1 +; con ½ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ —; tubo dicontrollo—.

Osservazione VI (Trasudato addominale). — A... A... d'anni 57. Diagnosi: cirrosi epatica (Ospedale).

P. S. 1005. Prova del Rivalta negativa. Reazione leggermente alcalina. Lipase (ripetuta tre volte) cmc. 0.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.054 %. Albumina: 3° caso Runeberg. Azoto totale gm. 1.82 ‰. Citodiagnosi: scarsi globuli rossi, mononucleati medî, e linfociti; rare cellule endoteliali. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ —; tubo di controllo —.

Osservazione VII (Trasudato addominale, leggermente tinto di bile). — G... S... d'anni 74. Diagnosi: neoplasma del fegato. (Ospedale).

P. S. 1007. Prova del Rivalta negativa. Reazione leggermente alcalina. Lipase cmc 0.30. (Amilase) Glucosio gm. 0.050 %. Albumina 2° caso Runeberg. Azoto totale gm. 3.08 ‰. Citodiagnosi: varie cellule endoteliali; emazie, linfociti e mononucleati medî scarsi. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione VIII (Trasudato addominale). — S... C..., d'anni 59. Diagnosi: cirrosi epatica (Clinica medica). L'infermo morì dopo una ventina di giorni dalla estrazione del liquido, e l'autopsia confermò la diagnosi clinica.

P. S. 1007. Prova del Rivalta negativa. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.30. (Amilase) Glucosio gm. 0.370 %. Albumina 3° caso Runeberg. Azoto totale gm. 1.82 ‰. Citodiagnosi: scarsissime cellule endoteliali; pochi mononucleati medî; qualche linfocita. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

II. — **Essudati** (*delle cavità toracica e addominale*).

Osservazione I (Essudato pleurico). — F... C..., d'anni 48. Diagnosi: Poliorromenite (peritoneo e pleura sinistra, con notevole destrocardia). Alla palpazione si rileva nella regione periombelicale un piastrone ballottante (Clinica chirurgica)

P. S. 1015. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2. (Amilase) Glucosio gm. 0.257 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 30 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: Emazie e cellule endoteliali abbondanti; scarsi linfociti. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 3 +; con ½ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

(Essudato peritoneale della stessa inferma).

P. S. 1015. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.20. (Amilase) Glucosio gm. 0.275 %. Albumina 1° caso Runeberg 30 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: Emazie cellule endoteliali e linfociti abbondanti; leucociti mononucleati grossi e medî scarsi. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con ½ cmc. 3 +; con $^1/_{10}$ di cmc. 1 +; tubo di controllo —.

*N. B.* Nella prova del Rivalta la formazione della stria si mostrò un po' lenta e tarda, non s'effettuò cioè appena cadde la goccia dell'essudato nella debolissima soluzione d'acido acetico, ma dopo che essa ebbe per un certo tratto percorso la colonna liquida, dirigendosi verso il fondo.

Osservazione II (Essudato peritoneale). — C... M..., d'anni 50. Sifilide cronica dell'S iliaca; occlusione intestinale; peritonite saccata (Clinica chirurgica).

P. S. 1016. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.210 %. Albumina 1° caso Runeberg gm. 42 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: cellule e placche endoteliali e linfociti abbondanti; varie emazie; parecchi leucociti manonucleati grossi e medî. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con ½ cmc. 4 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

Osservazione III (Essudato peritoneale). — D... F..., d'anni 40. Fibromioma uterino; degenerazione sarcomatosa? Idrope ascite. (Pratica priv. prof. D'Urso).

P. S. 1017. Prova del Rivalta positiva (ma un pochino lenta e tarda). Reazione alcalina. Lipase cmc. 2. (Amilase) Glucosio gm. 0.112 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 7.72 ‰. Citodiagnosi: numerose cellule endoteliali; parecchi globuli rossi e mononucleati medî; vari linfociti. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con ½ cmc. 4 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

*N. B.* Il P. S. dopo 2 mesi discese a 1014, per risalire dopo altri due a 1021; la prova del Rivalta si mostrò spiccatamente positiva; la lipase discese a 1.80 sino a 1.45; l'eteroemolisi dopo sei mesi si modificò così: con 1 cmc. di siero 1 +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. –; tubo di controllo —.

(Essudato pleurico del cavo sinistro della stessa malata).

P. S. 1015. Prova del Rivalta positiva, ma lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.168 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 7.93 ‰. Citodiagnosi: emazie abbondanti; scarse cellule endoteliali; pochi mononucleati medî e linfociti.

Osservazione IV (Essudato peritoneale). — N... G..., d'anni 39. Diagnosi: peritonite tubercolare (Clinica chirurgica).

P. S. 1021. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.80. (Amilase) Glucosio gm. 0.155 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 35 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: abbondanti emazie e linfociti; qualche cellula endoteliale; qualche mononucleato medio. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con ½ cmc. 3 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

Osservazione V (Essudato peritoneale). — B... C..., d'anni 60. Diagnosi: ateromasia dell'aorta; insufficienza delle semilunari aortiche; insufficienza della mitrale per endocardite arteriosa; ipertrofia totale del cuore, a prevalenza del ventricolo sinistro: arteriosclerosi diffusa; fegato da stasi al 3° stadio; idrope ascite.

P. S. 1015. Prova del Rivalta positiva. Reazione leggermente alcalina. Lipase cmc. 1.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.086 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 7 ‰. Citodiagnosi: abbondanti linfociti; scarse emazie; cellule endoteliali in discreto numero.

*N. B.* Il P. S. in seguito oscillò tra 1018; 1015; 1013; la prova del Rivalta si rese lenta e tarda; la lipase scese a gm. 1; gm. 0.90; gm. 0.50; (l'amilase) il glucosio oscillò tra gm. 0.236, gm. 0.132, gm. 0.154, gm. 0.123 %.

Osservazione VI (Essudato peritoneale). G... E..., di anni 10. Diagnosi: peritonite tubercolare (Ambulatorio clinica chirurgica).

P. S. 1017. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.80. (Amilase) Glucosio gm. 0.100 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 42 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: abbondanti linfociti ed emazie; in discreto numero cellule endoteliali. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 3 +; con $^1/_2$ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione VII (Essudato pleurico). — D... S..., d'anni 41. Diagnosi: Pleurite acuta essudativa destra (Ospedale).

P. S. 1017. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2. (Amilase) Glucosio gm. 0.132 %. Albumina 1° caso, Runeberg; gm. 60 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: numerose emazie; poche cellule endoteliali; in discreto numero linfociti e mononucleati medî. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con $^1/_2$ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

Osservazione VIII (Essudato peritoneale). — R... A..., di anni 27. Diagnosi: peritonite tubercolare (Clinica chirurgica).

P. S. 1018. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.40. (Amilase) Glucosio gm. 0.130 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 50 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: abbondanti emazie e linfociti; mononucleati medî e cellule endoteliali in discreto numero. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 3 +; con $^1/_2$ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

Osservazione IX (Essudato peritoneale). — L... F..., di anni 27. Linfosàrcoma nella fossa iliaca destra, con metastasi multiple nel cavo addominale (Clinica chirurgica).

P. S. 1018. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2. (Amilase) Glucosio gm. 0.370 %. Albumina: 1° caso Runeberg; gm. 35 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: abbondanti emazie e cellule endoteliali; linfociti, mononucleati grossi e medî in discreta quantità. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con $^1/_2$ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

*N. B.* In un secondo esame fatto con liquido estratto dopo due mesi, il P. S. fu 1016; la lipase cmc. 1.30; il glucosio gm. 0.132 %.

Osservazione X (Essudato peritoneale già putrefatto). — S... N..., di anni 38. Diagnosi: sifilide epatica; cardiopatia (pratica privata).

P. S. 1017. Prova del Rivalta positiva. Reazione acida. Lipase cmc. 2.25. (Amilase) Glucosio gm. 0. 100 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 38 ‰ all'Esbach. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con $^1/_2$ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

Osservazione XI (Essudato peritoneale fortemente ematico). — C... V..., di anni 26. Diagnosi: peritonite tubercolare (Clinica chirurgica).

P. S. 1020. Prova del Rivalta positiva. Reazione neutra. Lipase cmc. 2.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.260 %. Albumina 1° caso Runeberg; gr. 40 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: abbondanti emazie: vari linfociti e mononucleati medî; pochi polinucleati; parecchie cellule endoteliali. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con $^1/_2$ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XII (Versamento peritoneale fortemente ematico). — F... R..., di anni 55. Diagnosi: papilloma infettante dell'ovaio sinistro (Clinica chirurgica).

P. S. 1018. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.168 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 45 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: abbondanti emazie; parecchie cellule endoteliali e mononucleati medî molti linfociti. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero +; con $^1/_2$ cmc. —; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XIII (Essudato peritoneale). — R... G..., di anni 35. Diagnosi: peritonite cronica; cirrosi epatica d'origine peritoneale (?) (Clinica medica).

P. S. 1020. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.231 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 7.70 ‰. Citodiagnosi: abbondantissimi linfociti; abbondanti emazie e mononucleati medî; parecchie cellule endoteliali. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con $^1/_2$ cmc. 3 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

Osservazione XIV (Essudato peritoneale). — M... A..., di anni 4. Diagnosi: peritonite tubercolare (Clinica chirurgica).

P. S. 1021. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.270 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 8.96 ‰. Citodiagnosi: linfociti ed emazie abbondanti; mononucleati medî in discreto numero; varie cellule endoteliali. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 3 +; con $^1/_2$ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XV (Essudato peritoneale). — P... S..., di anni 7. Diagnosi: peritonite tubercolare (Clinica chirurgica).

P. S. 1025. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.90.(Amilase) Glucosio gm. 0.231 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 9.94 ‰. Citodiagnosi: abbondantissimi linfociti; mononucleati medî in discreta quantità; varie cellule endoteliali; poche emazie.

Osservazione XVI (Essudato peritoneale). — B... G..., di anni 42. Diagnosi: vizio composto di cuore; idrope ascite (Ospedale).

P. S. 1017. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.05. (Amilase) Glucosio gm. 0.185 %. Albumina 1° caso Runeberg: gm. 40 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: qualche mononucleato medio; abbondantissimi linfociti; pochi globuli rossi; rare cellule endoteliali. Eteroemolisi: con 1 cmc. 2 +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XVII (Essudato peritoneale d'aspetto mucoso). — D... A..., d'anni 42. Diagnosi: peritonite tubercolare (Clinica chirurgica).

P. S. 1018. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.40. (Amilase) Glucosio gm. 0.370 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 7.53 ‰. Citodiagnosi: molti linfociti; vari mononucleati grossi e medî; numerose emazie; cellule e piastre endoteliali, di cui molte contenenti granuli di grasso. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 2 +; con ½ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XVIII (Essudato articolare). — N... B..., d'anni 35. Diagnosi: artrite cronica vegetante del ginocchio destro (pratica privata).

Il liquido, in quantità di circa 50 cmc., si mostrò, appena estratto, d'aspetto limpido e leggermente filante. Lasciato a sè, dette luogo, col riposo, a sospensione d'una sostanza trasparente, d'aspetto mucoso.

P. S. 1018, Prova del Rivalta positiva. Reazione quasi neutra. Lipase cmc. 1.43. (Amilase) Glucosio gm. 0.185 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 6.16 ‰. Citodiagnosi: numerosissimi linfociti; abbondanti emazie sformate; vari polinucleati piccoli; qualche mononucleato piccolo e medio; qualche cellula endoteliale più o meno conservata.

Osservazione XIX (Essudato peritoneale giallo-citrino, limpido). — B... R..., di anni 39. Diagnosi: peritonite tubercolare (Clinica chirurgica).

P. S. 1022. Prova del Rivalta positiva. Reazione neutra. Lipase cmc. 1.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.205 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 9.38 ‰. Citodiagnosi: emazie abbondanti; numerosi linfociti; alcuni mononucleati medî; varie cellule endoteliali, generalmente provviste di goccioline adipose.

Osservazione XX (Essudato da idrocele). — D... S... P..., di anni 53. Seconda puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1015. Prova del Rivalta negativa. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.25. (Amilase) Glucosio gm. 0.185 %. Albumina gm. 22 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: abbondanti emazie; qualche cellula endoteliale, qualche mononucleato medio. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 3 +; con ½ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XXI (Essudato da idrocele). — N... G..., di anni 85. Seconda puntura (pratica privata).

P. S. 1025. Prova del Rivalta positiva, ma lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.112 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 45 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: scarse cellule endoteliali; pochi mononucleati medî; numerosi ed abbondanti cristalli di colesterina.

Osservazione XXII (Essudato da idrocele). — A... S..., d'anni 60 (Clinica chirurgica).

P. S. 1018. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.90. (Amilase) Glucosio gm. 0.185 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 40 ‰ all'Esbach.

Citodiagnosi: abbondantissimi cristalli di colesterina; varî mononucleati grossi e medî; qualche linfocita; qualche cellula endoteliale. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XXIII (Essudato da idrocele). — N... F..., di anni 15. Seconda puntura (Pratica privata prof. D'Urso).

Prova del Rivalta positiva. Lipase cmc. 2.75. (Amilase) Glucosio gm. 0.112 %. Albumina gm. 38 ‰.

Osservazione XXIV (Essudato da idrocele). — N... E..., d'anni 45. Quarta puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1023. Prova del Rivalta positiva, ma lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.25. (Amilase) Glucosio gm. 0.308 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 35 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: qualche cellula endoteliale; varî mononucleati medî e grossi; qualche linfocita. Eteroemolisi: con 1 cmc. 1 +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XXV (Essudato da idrocele). — C... F..., d'anni 70. Seconda puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1023. Prova del Rivalta positiva, ma lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.35. (Amilase) Glucosio gm. 0.370 ‰. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 9.02 ‰, Citodiagnosi: scarse cellule endoteliali; scarsi mononucleati grossi e medî; qualche raro linfocita. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 4 +; con ½ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo —.

Osservazione XXVI (Essudato da idrocele). — N... F..., d'anni 40. Prima puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1027. Prova del Rivalta positiva, ma lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.10. (Amilase) Glucosio gm. 0.370 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 10.08 ‰. Citodiagnosi: scarse cellule endoteliali; varî mononucleati grossi e medî; pochi linfociti. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 1 +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ —; tubo di controllo —.

Osservazione XXVII (Essudato da idrocele). — F... L..., d'anni 45 (pratica privata).

P. S. 1018. Prova del Rivalta appena accennata. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.90. (Amilase) Glucosio gm. 0.185 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 6.058 ‰. Citodiagnosi: scarse cellule endoteliali; pochi mononucleati grossi e medî; qualche linfocita. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 2 +; con ½ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XXVIII (Essudato da idrocele). — L... M... C..., d'anni 47. Prima puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1023. Prova del Rivalta positiva, ma lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.50. (Amilase) Glucosio gm. 0.308 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 50 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: scarse cellule endoteliali; varî mononucleati grossi e medî; qualche linfocita. Etero emolisi: con 1 cmc. 4 +; con ½ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. +; tubo di controllo – .

Osservazione XXIX (Essudato da idrocele). — F... S..., d'anni 47. Prima puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1025. Prova del Rivalta appena accennata, lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2. (Amilase) Glucosio gm. 0.370 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 40 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: poche cellule endoteliali; varî mononucleati medî; pochi linfociti e mononucleati grossi. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 1 +; con ½ cmc. —; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XXX (Essudato da idrocele). A... C..., d'anni 72. Prima puntura (pratica privata).

P. S. 1018. Prova del Rivalta positiva, ma lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.65. (Amilase) Glucosio gm. 0.231 %. Albumina 1° caso Runeberg; gm. 30 ‰ all'Esbach. Citodiagnosi: varî globuli rossi; poche cellule endoteliali mal conservate; qualche mononucleato medio e piccolo.

Osservazione XXXI (Essudato da idrocele). — N... N..., d'anni 40. Idrocele sintomatico di testicolo hunteriano. Prima puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1019. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.25. (Amilase) Glucosio gm. 0.154 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 8.624 ‰. Citodiagnosi: scarse cellule endoteliali; qualche globulo rosso; pochi linfociti; varî mononucleati medî. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 2 +; con ½ cmc. 1 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione XXXII (Essudato da idrocele). — T... P..., di anni 44. Prima puntura (Clinica chirurgica).

P. S. 1013. Prova del Rivalta negativa. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0.65. (Amilase) Glucosio gm. 0.115 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 4.80 ‰. Citodiagnosi: qualche cellula endoteliale; qualche mononucleato medio. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero 3 +; con ½ cmc. 2 +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

## III. — **Liquidi cistici.**

Osservazione I. — F... V..., d'anni 52. Cisti del pancreas. Liquido estratto circa cmc. 600, torbido, color giallo-scuro (Clinica chirurgica).

P. S. 1010. Prova del Rivalta positiva. Reazione alcalina. Lipase cmc. 2.70. (Amilase) Glucosio gm. 1.088 %. Albumina 2° caso Runeberg. Azoto totale grammi 1.54 ‰. Tripsina assente. Citodiagnosi: nient'altro che detritus. Eteroemolisi: con 1 cmc. di liquido 2 +; con ½ cmc. +; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione II. — M... T..., d'anni 18. Meningite sierosa saccata (Clinica chirurgica).

P. S. Prova del Rivalta, appena accennata, lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 1.80. (Amilase) Glucosio gm. 0.370 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 8.096 ‰. Citodiagnosi: cellule endoteliali e linfociti abbondanti; pochi polinucleati; varie emazie. Eteroemolisi: con 1 cmc. di siero —; con ½ cm. —; con $^1/_{10}$ di cmc. —; tubo di controllo —.

Osservazione III. — G... C..., di anni 22. Cisti ovarica uniloculare sinistra, con torsione del picciuolo; contenuto torbido (Clinica chirurgica),

P. S. 1019. Prova del Rivalta positiva, ma un po' lenta e tarda. Reazione alcalina. Lipase cmc. 0,30. (Amilase) Glucosio gm. 0,132 %. Albumina 1° caso Runeberg. Azoto totale gm. 9. 10 ‰. Citodiagnosi: varie emazie; abbondanti polinucleati più o meno ricchi di goccioline adipose; vari ammassi liberi di queste ultime.

Osservazione IV. — P.. P..., di anni 50. Cisti Wolfiana. Liquido limpido, trasparente, come acqua di rocca (Clinica chirurgica).

P. S. 1002. Prova del Rivalta negativa. Reazione neutra. Lipase cmc. 0, 10. (Amilase) Glucosio gm. 0, 462 %. Albumina assente. Azoto totale gm. 0, 170 ‰. Citodiagnosi: nessun elemento. Eteroemolisi; con 1 cmc. di siero 2 +; con ½ cmc.; +; con $^1/_{10}$ di cmc. — tubo di controllo —.

Tutti i suddetti liquidi coll'ebollizione perdevano i fermenti lipolitico e amilolitico, che non venivano al contrario per nulla influenzati nè dal congelamento, durato anche per parecchio tempo, nè dalla putrefazione (osservazione X).

(*Continua*).



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XV. Roma, agosto 1908 Vol. XV-M. (fasc. 8).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. ETTORE MARCHIAFAVA

## Intorno all'esistenza di un'endocardite da tossine batteriche.

Ricerche sperimentali per il dott. FRANCESCO FULCI.

(*Continuazione e fine*).

Dalla rapida rassegna fatta risulta chiaramente che l'osservazione clinica e l'indagine sperimentale si sono accordate nel mettere in rilievo il concetto dell'unità etiologica delle varie forme di endocarditi acute e se qualche autore ha cercato di scuoterlo, altri lavori si sono avuti i quali meglio lo hanno riaffermato. La possibilità di una flogosi dell'endocardio, determinata da sostanze tossiche, era stata ammessa timidamente quasi, ma non provata; una base sicura su cui poggiarsi mancava; non si aveva un lavoro, il quale sperimentalmente dimostrasse che tale endocardite tossica, almeno anatomicamente corrispondesse a quelle forme amicrobiche (tali forse solo in apparenza) qualche volta osservate.

Questa prova pensò di fornire il De-Vecchi, che sin'ora può dirsi il solo il quale abbia cercato di dimostrare con l'esperienza l'origine tossica di quelle forme flogistiche.

Questo fatto io mi sono proposto di controllare con le seguenti indagini:

## GRUPPO I.

### Iniezioni endovenose di nitrato di argento.

Conigli N. 1, 2. — 4 gennaio 1907. — Inietto con una siringa di Pravaz nella vena marginale dell'orecchio di ciascun coniglio ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione del nitrato di argento al 2 %.

8 gennaio 1907. — Gli animali si mantengono in buono stato.

Nelle stesse condizioni precedenti inietto loro rispettivamente nella vena auricolare 2 centgr. di $Ag\ N\ 0_3$, disciolto in un cmc. di acqua distillata e sterilizzata.

9 gennaio 1907. — I conigli muoiono dopo quasi 24 ore dall'ultima iniezione. Alla sezione del cuore il miocardio e l'endocardio in entrambi i casi non sembrano aver subìto delle alterazioni macroscopicamente riconoscibili. Soltanto su una delle valvole semilunari dell'arteria polmonare noto un nodulo, molto più piccolo di una testa di spillo, di un colorito rosso chiaro, apparentemente non vascolarizzato. Per l'esame istologico fisso il pezzo in sublimato acetico, lo includo in paraffina e coloro le sezioni con l'emallume o con l'ematossilina ed eosina, con i metodi di Gram, Löffler, Ziehl, ecc. All'esame microscopico il nodulo, macroscopicamente osservato, si presenta costituito da tessuto valvolare perfettamente normale, senza traccia alcuna di lesioni acute o croniche.

### Iniezioni endovenose di soda caustica.

Conigli N. 3, 4. — 5 gennaio 1907. — Come precedentemente inietto nella vena marginale dell'orecchio di ciascun animale un centgr. di soda caustica disciolto in circa ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata.

Ripeto le iniezioni endovenose di soda caustica, a dose sempre crescente sino a 10 centgr. nei giorni 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 22 gennaio 1907.

Il 26 gennaio 1907 uccido i due conigli e non riscontro alcuna lesione macroscopica delle valvole cardiache, che si presentano perfettamente normali. L'esame microscopico conferma il reperto macroscopico.

### Iniezioni endovenose di polvere di carbone sterile.

Conigli N. 5, 6. — 15 gennaio 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei due animali circa un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, in cui era tenuta in sospenzione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata (calore secco a 130°).

Ripeto l'iniezione endovenosa nei giorni 17, 18, 20, 24 gennaio.

27 gennaio 1907. — Uccido uno dei due conigli. Non riconosco lesioni macro- o microscopicamente apprezzabili sulle valvole cardiache. Noto solo la presenza di pochi trombi rossi recenti aderenti all'endocardio parietale del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari.

Ripeto all'altro animale l'iniezione endovenosa, come precedentemente.

29 gennaio 1907. — Uccido anche l'altro coniglio e non riesco a riconoscere alcuna lesione macro- o microscopica dell'endocardio parietale e valvolare.

### Iniezioni endovenose di nitrato di argento e polvere di carbone.

Conigli N. 7, 8. — 15 gennaio 1907. — Inietto nella vena auricolare dei due conigli un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione un centgr. di $Ag\ N\ 0_3$ e in sospensione della polvere di carbone sterile.

17 gennaio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa, come precedentemente.

19 gennaio 1907. — Ripeto l'iniezione, come nei giorni precedenti, inoculando però in circolo 2 centgr. di nitrato di argento.

Un coniglio muore poco dopo l'operazione.

All'esame istologico si nota soltanto una necrosi dello strato più superficiale della mitrale, limitata al punto di connessione della mitrale con l'endocardio parietale.

Trattasi di una nercosi semplice senza proliferazione reattiva da parte degli elementi cellulari dell'endocardio.

Sulla mitrale si nota un piccolo trombo.

21 gennaio 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa come il 19 gennaio 1907. L'animale muore quasi subito dopo l'operazione.

All'autopsia non rilevo alcuna lesione dell'endocardio parietale e valvolare.

L'esame microscopico dei pezzi, fissati in alcool assoluto, inclusi nella paraffina e colorati con l'ematossilina di Ehrich e l'eosina, conferma il reperto macroscopico.

## GRUPPO II.

### Iniezioni endovenose di sola tossina del bacterium coli commune.

Conigli N. 9, 10, 11, 12. — 24 gennaio 1907. — Inietto ai quattro animali nella vena marginale dell'orecchio rispettivamente ½ cmc., 1 cmc., 2 cmc., 3 cmc. di sola tossina pura di *b. coli commune*, alla quale avevo aggiunto tracce di formolo, per meglio assicurarne la sterilità.

Il germe era stato isolato dalle feci diarroiche di un bambino.

La tossina era stata estratta mediante filtrazione da colture del germe, sviluppatosi in brodo da 12 giorni, epoca che coincide con il periodo di massima tossicità delle colture, come ha dimostrato il Levi.

25 gennaio 1907. — I conigli si mantengono tristi; non reagiscono vivamente agli stimoli; hanno perduto l'appetito.

27 gennaio 1907. — Trovo morti gli animali iniettati di ½ cmc., 1 cmc., 3 cmc. di tossina batterica. Non riconosco lesioni macro- e microscopiche in alcuna delle valvole cardiache.

31 gennaio 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto 2 cmc. di tossina del *b. coli*.

4 febbraio 1907. — Ne inietto ancora 3 cmc.

8 febbraio 1907. — Ne inietto 4 cmc.

11 febbraio 1907. — Uccido il coniglio e non rilevo nulla di speciale a carico dell'endocardio.

### Iniezioni endovenose di Ag N O$_3$ e tossina del bacterium coli commune.

Conigli N. 13, 14, 15, 16. — 1 febbraio 1907. — Inietto in una vena auricolare a ciascun animale circa ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione del nitrato di argento al 2 %.

2 febbraio 1907. — Inietto nella vena auricolare dei conigli rispettivamente 2 cmc. di tossina del *b. coli*, contenente tracce di formolo.

3 febbraio 1907. — Trovo morto un coniglio.

Alla sezione del cuore non osservo alcuna alterazione a carico del ventricolo destro e delle sue valvole.

Nel ventricolo sinistro i pilastri della mitrale sono cosparsi di emorragie sottoendocardiche. In vicinanza del margine di chiusura della valvola noto la presenza di piccolissimi noduli rotondeggianti, di colorito rosso gialliccio.

Faccio, con le opportune cautele, la cultura del sangue del ventricolo sinistro e ne ottengo lo sviluppo di un germe, che presenta gli stessi caratteri morfologici e culturali del *b. coli*. Non credo però di dover dare notevole importanza a tale reperto, potendosi trattare, poichè la cultura era stata fatta parecchie ore dopo la morte dell'animale, di un'immigrazione post-mortale del germe in circolo.

L'esame istologico conferma la presenza di emorragie all'intorno dei vasi del miocardio, così negli strati più superficiali sottoepicardici, che nei profondi. I noduli, riscontrati sulla mitrale, si presentano costituiti da tessuto valvolare perfettamente normale.

8 febbraio 1907. — Uccido uno dei tre conigli rimasti.

Faccio immediatamente dopo la morte dell'animale e con la massima accuratezza l'esame batteriologico culturale del sangue del ventricolo sinistro. Non mi è possibile notare lo sviluppo di germi nè in brodo-culture, nè negli strisciamenti su agar.

Alla sezione del cuore osservo sulla valvola mitrale dei noduli della stessa forma, dimensione e colore di quelli notati precedentemente.

All'esame microscopico il tessuto della mitrale si presenta normale. I noduli sono costituiti da tessuto valvolare perfettamente normale.

10 febbraio 1907. — Iniettto in circolo agli altri due conigli ancora un centigr. di nitrato di argento, diluito in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata e il dì seguente ad un coniglio 2 cmc. di tossina colibacillare, all'altro 4 cmc.

Il primo animale muore prima delle dodici ore dall'ultima iniezione.

L'endocardio valvolare e parietale è perfettamente normale. I reni presentano numerose emorragie puntiformi tanto nella sostanza corticale che nella midollare.

L'altro coniglio muore poche ore dopo il primo.

Nessuna lesione flogistica macro- o microscopica dell'endocardio è riconoscibile.

**Iniezioni endovenose di tossina del bacterium coli e polvere di carbone sterile.**

Conigli N. 17, 18. — 1 febbraio 1907. — Iniettto nella vena marginale dell'orecchio dei due conigli circa 2 cmc. di tossina del *b. coli*, contenente tracce di formolo e in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata (calore secco a 130°).

4 febbraio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa, come precedentemente.

8 febbraio 1907. — Ripeto l'iniezione, ma con 3 cmc. di tossina.

10 febbraio 1907. — Trovo morto un coniglio.

Alla sezione del cuore noto sulla mitrale ed anche sulla tricuspide alcuni piccoli noduli, rosso chiari.

All'esame microscopico essi si mostrano costituiti da tessuto valvolare, perfettamente normale, senza traccia alcuna di alterazioni flogistiche acute o croniche.

12 febbraio 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa, ma con cmc. 4 di tossina.

14 febbraio 1907. — Uccido l'animale e non rilevo nessuna alterazione macro- e microscopica delle valvole cardiache.

Conigli N. 19, 20. — 8 febbraio 1907. — Iniettto ai due animali rispettivamente nella vena marginale dell'orecchio 2 cmc. di tossina del *b. coli*, con-

tenente tracce di formolo e in sospensione della polvere di carbone, indubbiamente sterile.

Ripeto la iniezione endovenosa di 2 cmc. di tossina colibacillare contenente della polvere di carbone il 12 febbraio e di 3 cmc. sei giorni dopo.

20 febbraio 1907. — Inietto ad uno dei conigli 3 cmc. di tossina, comportandomi come precedentemente. L'animale muore poco dopo l'inoculazione ed all'autopsia non rilevò alcuna lesione endocardica.

L'esame istologico conferma il reperto macroscopico.

22 febbraio 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa di 3 cmc. di tossina, contenente della polvere di carbone sterile.

26 febbraio 1907. — Inietto ancora 4 cmc. di tossina con carbone.

28 febbraio 1907. — Uccido l'animale e non osservo alcuna lesione endocardica.

## GRUPPO III.

### Iniezioni endovenose di tossina difterica e polvere di carbone sterile.

Conigli N. 21, 22, 23, 24. — 13 febbraio 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei primi tre conigli ½ cmc. di tossina difterica gentilmente concessami dall'Istituto siero-terapico di Milano, la quale spiegava la sua azione tossica uccidendo una grossa cavia alla dose di gr. 0,025. Aggiungo alla tossina qualche goccia di formolo e della polvere di carbone sterilizzata precedentemente (calore secco a 130°).

Al quarto coniglio inietto in circolo un cmc. di tossina, preparata come per i precedenti.

14 febbraio 1907. — I conigli sono morti tutti dalla 12ª alla 20ª ora.

Mostrano versamenti sierosi o siero-emorragici nelle cavità peritoneali, pleuriche, pericardiche; forte iperemia dei visceri addominali.

All'esame del cuore riconosco anche in qualche caso delle numerose emorragie puntiformi sui muscoli papillari e nello spessore del miocardio.

In un solo caso il margine di chiusura della mitrale presentava dei piccolissimi noduli, identici a quelli precedentemente riscontrati. All'esame istologico essi si mostrano formati da tessuto valvolare perfettamente normale.

### Iniezioni endovenose di sola tossina difterica.

Conigli N. 25, 26. — 14 febbraio 1907. — Inietto in circolo ai due conigli circa $^1/_5$ di cmc. di tossina difterica contenente al solito tracce di formolo.

18 febbraio 1907. — Ne inietto ½ cmc.

20 febbraio 1907. — Ne inietto circa $^3/_4$ di cmc.

22 febbraio 1907. — Ne inietto un cmc.

24 febbraio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa di un cmc.

I due animali muoiono poco dopo la 20ª ora da quest'ultima iniezione.

Alla sezione del cuore non osservo nulla di speciale a carico dell'endocardio. Noto solo una intensa iperemia dei vesceri addominali e un modico versamento sieroso nella cavità peritoneale.

### Iniezioni endovenose di $Ag\,N\,O_3$ e tossina difterica.

Conigli N. 27, 28. — 19 febbraio 1907. — Inietto in una vena auricolare ai due conigli rispettivamente un centgr. di nitrato di argento, diluito in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata.

20 febbraio 1907. — Pratico l'iniezione endovenosa di ¼ di cmc. di tossina difterica, contenente tracce di formolo.

23 febbraio 1907. — Uno dei conigli, cui sin dal giorno precedente si era determinata la paralisi degli arti posteriori, muore.

Alla autopsia, oltre alla vescica urinaria enormemente dilatata, noto un abbondante versamento siero-emorragico nella cavità peritonale, iperemia dei visceri addominali, scarso versamento sieroso nella cavità pleurica.

Alla sezione del cuore, nessuna lesione endocardica.

Ripeto al coniglio rimasto le iniezioni endovenose di nitrato di argento nei giorni 2, 8, 14 marzo e quelle di tossina difterica alla dose di ½ cmc. il 3 marzo, di ¾ di cmc. il 9 marzo e di un cmc. circa il 15 marzo 1907.

L'animale sin dal giorno 18 marzo 1907 comincia a presentare una paresi degli arti e specialmente di quelli anteriori. Il 20 marzo presenta respirazione affannosa, difficile, a tipo esclusivamente diaframmatico, accompagnata talora da qualche gemito; la paresi è aumentata; il sensorio ottuso. Aggravandosi le condizioni muore il 21 marzo 1907.

All'autopsia rilevo:

Versamenti siero-emorragici nelle cavità pleuriche, pericardica, peritoneale. Emorragie diffuse nella sostanza corticale e midollare del rene e nella milza. Il cuore sembra leggermente dilatato nelle sue cavità, ma senza lesioni macro- e microscopiche delle sue valvole, nè dell'endocardio parietale.

Conigli N. 29, 30. — 23 febbraio 1907. — Inietto in una vena auricolare a entrambi i conigli rispettivamente ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione del nitrato di argento al 2 %.

Pratico il dì successivo l'iniezione endovenosa di ¼ di cmc. di tossina difterica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

I due conigli muiono poco prima della 24ª ora dall'ultima iniezione.

Alla sezione del cuore di uno di essi osservo numerose emorragie puntiformi sottoepicardiche e sottoendocardiche.

La mitrale presenta in corrispondenza del suo margine libero alcuni noduli, molto più piccoli di una testa di spillo, uguali tra loro, rosso chiari.

Lo stesso reperto macroscopico noto nell'altro coniglio e gli stessi noduli a carico della mitrale.

L'esame istologico conferma nel primo caso la presenza delle emorragie sotto- epi- ed endocardiche ed in entrambi i casi la costituzione dei noduli da tessuto valvolare, perfettamente normale.

**Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica e difterica.**

Conigli N. 41, 42. — 7 marzo 1907. — Inietto ai due conigli nella vena marginale dell'orecchio circa un cmc. di tossina stafilococcica, contenente tracce di formolo.

Inietto il dì successivo in circolo ad un coniglio ¼ di cmc., all'altro ½ cmc. di tossina difterica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

L'animale, che aveva ricevuto una dose maggiore di sostanza tossica, muore verso la 30ª ora dall'ultima iniezione e non presenta nulla di speciale a carico dell'endocardio parietale e valvolare.

14 marzo 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto circa 2 cmc. di tossina stafilococcica, come precedentemente e il giorno seguente ½ cmc. di quella difterica.

18 marzo 1907. — Uccido l'animale e non osservo alcuna lesione endocardica.

**Rottura artificiale delle valvole aortiche. Iniezioni endovenose di tossina difterica.**

Conigli N. 55, 56. — 22 aprile 1907. — Preparati gli animali ed avendo cura della più accurata asepsi ed antisepsi durante tutto l'intervento, in primo luogo procedo alla rottura delle valvole aortiche per mezzo di uno specillo, introdotto dalla carotide destra.

Quindi messa in evidenza la vena marginale dell'orecchio e curando, come sempre, le condizioni di sterilità, vi inietto ¼ di cmc. di tossina difterica, assolutamente sterile. Ripeto a dose crescente le iniezioni endovenose della sostanza tossica il 26 e il 30 aprile.

1 maggio 1907. — Uno dei conigli muore. Alla sezione del cuore riconosco le lesioni valvolari, determinate dallo specillo introdotto dalla carotide, ma nessuna alterazione presenta caratteri infiammatori.

2 maggio 1907. — Muore anche l'altro coniglio e non osservo macro- e microscopicamente lesioni flogistiche dell'endocardio. Una delle valvole aortiche presenta ancora le alterazioni prodotte dallo specillo; esse però tendono alla guarigione.

## GRUPPO IV.

**Iniezioni endovenose di sola tossina stafilococcica.**

Conigli N. 31, 32, 33, 34. — 4 marzo 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente ½ cmc., 1 cmc., 2 cmc., 3 cmc. di tossina dello stafilococco piogeno aureo, la quale era indubbiamente sterile anche per l'aggiunta di qualche goccia di formolo.

Il germe era stato isolato dal sangue di un individuo, morto di setticoemia. La brodo-cultura, dopo pochi giorni di sviluppo, era stata filtrata, con le opportune cautele, attraverso una candela Berkfeld.

5 marzo 1907. — Trovo morto il coniglio inoculato con 3 cmc. di tossina. All'esame del cuore non riconosco alcuna lesione dello endocardio parietale e valvolare.

8 marzo 1907. — Inietto in circolo ai 3 conigli ancora 2 cmc. di tossina stafilococcica.

10 marzo 1907. — Muore il coniglio che con la prima iniezione aveva avuto ½ cmc. di tossina. Anche in questo caso le valvole si mostrano perfettamente normali.

12 marzo 1907. — Inietto in circolo ai 2 animali 3 cmc. di tossina.

18 marzo 1907. — Uccido i due conigli ed in uno di essi osservo sul margine libero della mitrale la presenza di noduli, simili macro- e microscopicamente a quelli precedentemente riscontrati.

**Iniezioni endovenose di nitrato di argento e tossina stafilococcica.**

Conigli N. 35, 36. — 9 marzo 1907. — Inietto ai due conigli nella vena marginale dell'orecchio rispettivamente ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata contenente del nitrato di argento al 2 % e il dì successivo 2 cmc. di tossina stafilococcica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

11 marzo 1907. — Muore uno dei conigli ed all'autopsia, oltre a un modico versamento sieroso nella cavità pleurica e peritoneale, osservo solo in vicinanza del margine libero della mitrale alcuni piccoli noduli, rosso giallastri.

All'esame microscopico il tessuto proprio dell'endocardio è di colorito giallognolo, non bene colorato, di aspetto necrotico, senza traccia di infiltrazione,

nè di proliferazione cellulare. I noduli come nei casi precedenti, non rappresentano alterazioni flogistiche.

14 marzo 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa di un centgr. di $Ag\ N\ 0_3$ e il giorno seguente quella di 2 cmc. di tossina.

L'uccido il 21 marzo 1907 e non osservo macro- e microscopicamente nulla a carico dell'endocardio.

**Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica e polvere di carbone sterile.**

Conigli N. 37, 38, 39, 40. — 21 marzo 1907. — Inietto ai 4 animali nel a vena marginale dell'orecchio 2 cmc. di tossina stafilococcica, contenente tracce di formolo e in sospensione della polvere di carbone (precedentemente sterilizzata con il calore secco a 130°).

25 marzo 1907. — Ripeto l'iniezione comportandomi come precedentemente.

26 marzo 1907. — Muore un coniglio e non osservo alcuna alterazione dell'endocardio.

29 marzo 1907. — Ripeto agli altri animali l'iniezione endovenosa di 3 cmc. di tossina, preparata come precedentemente.

31 marzo 1907. — Trovo morto un coniglio, che non presenta alcuna lesione endocardica.

2 aprile 1907. — Ripeto ai 2 animali l'iniezione endovenosa della tossina.

7 aprile 1907. — Muore uno di essi e non osservo alcuna lesione dell'endocardio.

8 aprile 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto 4 cmc. di tossina, preparata come precedentemente.

L'animale muore il dì seguente senza presentare alcuna lesione endocardica macro- o microscopicamente apprezzabile.

**Rottura artificiale delle valvole aortiche.**
**Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica.**

Conigli N. 57, 58. — 2 maggio 1907. — Operando come per i numeri 55 e 56, procedo asetticamente alla rottura delle valvole aortiche. Inietto quindi nella vena auricolare un cmc. di tossina stafilococcica, contenente tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione endovenosa della tossina a dose crescente nei giorni 6, 10, 14, 18, 22 maggio 1907.

Uccido uno degli animali il 25 maggio 1907 e non osservo nessuna lesione flogistica dell'endocardio. Sono ancora evidenti le lesioni di due valvole semilunari aortiche, determinate dallo specillo.

28 maggio 1907. — Inietto al coniglio rimasto nella vena auricolare ancora 4 cmc. di tossina stafilococcica preparata, come precedentemente.

1 giugno 1907. — Inietto ¼ di cmc. di tossina difterica, contenente tracce di formolo in una vena auricolare. Ripeto l'iniezione tossica il 6 giugno 1907.

12 giugno 1907. — Uccido l'animale ed all'esame del cuore osservo:

*a*) uno stato di ipertrofia notevole di tutto l'organo (14 gr.);

*b*) ancora apprezzabile la lesione artificiale di una delle valvole semilunari aortiche;

*c*) nessuna lesione infiammatoria dell'endocardio parietale o valvolare.

**Legatura dell'uretere. Rottura artificiale delle valvole aortiche. Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica.**

Conigli N. 81, 82. — 28 maggio 1907. — Ricordando come qualche autore era riuscito a determinare l'endocardite nei cani con la soppressione funzionale di un rene, mediante la legatura del suo condotto escretore e con la iniezione in circolo di un germe patogeno virulento, pratico con le opportune norme di sepsi e di antisepsi l'apertura dell'addome dei due animali lungo la linea mediana. Ricerco, isolo ed allaccio con un robusto filo di seta l'uretere di sinistra, in seguito alla fuoruscita di parte dei visceri addominali, che vengono protetti mediante tamponi caldi e sterili. Rimessi *in situ* i visceri, faccio la sutura separatamente del peritoneo, dei muscoli retti, della cute mediante suture a sopragitto e con seta sterilizzata. Medico al collodion.

Pratico il giorno seguente la rottura delle valvole aortiche mediante uno specillo, introdotto dalla carotide. Inietto quindi nella vena marginale dell'orecchio un cmc. di tossina stafilococcica, contenente tracce di formolo.

1 giugno 1907. — Trovo morto uno dei conigli. Anatonicamemte osservo: un aumento notevole di volume del rene sinistro con un'evidente pielo-nefrite ascendente. (Fatti analoghi erano stati osservati dal Jacobelli). Dall'esame batteriologico culturale del sangue del cuore ottengo lo sviluppo di un germe con gli stessi caratteri culturali e morfologici del *B. coli*. Si trattava di immigrazione post mortale del germe in circolo?

Sull'endocardio parietale e valvolare non riconosco macro- e microscopicamente lesioni flogistiche.

2 giugno 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto ancora 2 cmc. di tossina stafilococcica.

4 giugno 1907. — L'animale muore. Anatomicamente si nota che è intensa l'idronefrosi nel rene sinistro e sono ancora riconoscibili le lesioni traumatiche delle valvole aortiche. Non osservo però alcuna lesione flogistica dell'endocardio parietale o valvolare.

## GRUPPO V.

**Iniezioni endovenose di tossina del tifo.**

Conigli N. 43, 44, 45, 46. — 25 marzo 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente ½ cmc., 1 cmc., 2 cmc. di tossina del bacillo del tifo, contenente tracce di formolo.

Il germe era stato isolato dal sangue della milza di un tifoso. La brodocultura dopo quasi un mese di sviluppo era stata filtrata attraverso una candela Berkfeld. Al filtrato avevo aggiunto qualche goccia di formolo per assicurarne la sterilità.

27 marzo 1907. — Muore uno dei conigli, che non presenta alcuna lesione endocardica.

29 marzo 1907. — Ripeto agli altri l'iniezione endovenosa di 2 cmc. di tossina.

Ne uccido uno due giorni dopo e sul margine libero della mitrale osservo la presenza di qualche nodulo piccolo, analogo a quelli precedentemente riscontrati. Anche in questo caso l'esame istologico esclude l'alterazione flogistica del tessuto valvolare.

Ripeto agli altri animali l'iniezione endovenosa di 3 cmc. di tossina nei giorni 2 e 8 aprile.

10 aprile 1907. — Trovo morto un coniglio. Nessuna lesione endocardica. Inietto all'altro in una vena auricolare ancora 3 cmc. di tossina.

13 aprile 1907. — Muore l'ultimo dei conigli e, poichè per un'incisione fatta

nell'orecchio a scopo di riconoscimento si era determinata una soluzione di continuo ed una porta d'ingresso aperta ai germi patogeni, non manco di praticare con tutte le cautele possibili la cultura del sangue del ventricolo sinistro. Ottengo lo sviluppo di uno streptococco virulento, in cultura pura, di cui mi sono servito per ulteriori indagini, come dirò.

Alla sezione del cuore osservo un'endocardite ulcerosa della v. tricuspide. La mitrale è opacata ed ispessita.

Nella milza e nei reni ascessi metastatici.

Involontariamente quindi mi ero messo nelle condizioni di esperimento del Prochazki, che con ciò ho pienamente confermato.

### Iniezioni endovenose di $Ag\ N\ O_3$ e tossina del tifo.

Conigli N. 47, 48, 49, 50. — 29 marzo 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali un centgr. di nitrato di argento, diluito in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata e il dì successivo 2 cmc. di tossina del tifo, contenente al solito tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione endovenosa di $Ag\ N\ 0_3$ il 2 aprile 1907 poco dopo la quale muore un coniglio, non presentando nessuna esione endocardica.

Inietto il dì successivo in circolo 2 cmc. di tossina.

7 aprile 1907. — Muore un altro coniglio. Nulla di speciale a carico dell'endocardio.

Muoiono anche gli altri due il dì seguente, senza che mi sia stato possibile riconoscere macro- o microscopicamente alcuna lesione dell'endocardio.

### Iniezioni endovenose di nitrato di argento, polvere di carbone sterile, tossina del tifo.

Conigli N. 51, 52, 53, 54. — 6 aprile 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione un centgr. di $Ag\ N\ 0_3$ e in sospensione dei finissimi frammenti di carbone precedentemente sterilizzati (calore secco a 130°).

Faccio il dì successivo l'iniezione endovenosa di un cmc. di tossina tifica, contenente tracce di formolo.

8 aprile 1907. — Trovo morti due conigli. L'endocardio è perfettamente normale.

10 aprile 1907. — Muore un altro coniglio. Nessuna lesione flogistica dell'endocardio.

15 aprile 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa come il 6 aprile 1907, seguìta il dì seguente da quella di 2 cmc. di tossina del tifo.

18 aprile 1907. — Muore l'animale. Anche in questo caso all'esame macro- e microscopico del cuore non osservo alcuna lesione flogistica dell'endocardio.

## GRUPPO VI.

### Iniezioni endovenose di sola tossina streptococcica.

Conigli N. 61, 62, 63, 64. — 7 maggio 1907. — Inietto in una vena auricolare rispettivamente ai quattro animali ½ cmc., 1 cmc., 2 cmc., 3 cmc. di tossina dello streptococco piogeno aureo, contenente tracce di formolo.

Il germe era stato isolato dal pus di un'otite media. Con esso ho fatto anche delle esperienze riferite nel gruppo VIII. La brodocultura dopo pochi giorni di sviluppo era stata filtrata attraverso una candela Berkfeld, ed al filtrato aggiunta qualche goccia di formolo.

9 maggio 1907. — Trovo morto il coniglio cui erano stati iniettati 3 cmc. di tossina. L'endocardio si presenta indubbiamente normale.

Ripeto l'iniezione endovenosa di tossina ed a dose crescente nei giorni 11 e 15 maggio.

17 maggio 1907. — Uccido un coniglio e non osservo alcuna lesione endocardica flogistica, nè all'esame macroscopico nè all'istologico.

Ripeto l'iniezione endovenosa di 3 cmc. di tossina il 19 e di 4 cmc. il 23 maggio.

25 maggio 1907. — Uccido uno dei conigli. L'endocardio si mostra perfettamente normale; è evidente però uno stato di flaccidezza notevole del miocardio.

27 maggio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa di 4 cmc. di tossina.

29 maggio 1907. — Uccido l'animale e noto sul margine libero della mitrale la presenza dei soliti piccoli noduli. L'esame istologico conferma lo stato sano dell'endocardio e la costituzione dei noduli da tessuto valvolare, indubbiamente normale.

Le fibrocellule muscolari cardiache si presentano alquanto rigonfie, con striature poco nette e protoplasma con aspetto finamente granuloso (rigonfiamento torbido).

**Iniezioni endovenose di tossina streptococcica e polvere di carbone sterile.**

Conigli N. 65, 66, 67, 68. — 16 maggio 1907. — Inietto in circolo come precedentemente ai quattro animali 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente tracce di formolo e in sospensione finissima polvere di carbone sterile (calore secco a 130°).

Ripeto quattro giorni dopo l'iniezione endovenosa.

21 maggio 1907. — Muore un coniglio, che presenta l'endocardio perfettamente normale. Dei piccoli noduli rosso chiari si osservano sul margine libero della mitrale. L'esame istologico in questo caso, come nei precedenti, esclude qualsiasi traccia di lesioni flogistiche endocardiche acute o croniche.

24 maggio 1907. — Inietto ancora in circolo ai conigli rimasti 3 cmc. di tossina, preparata come precedentemente.

Quattro giorni dopo ripeto a due conigli l'iniezione endovenosa, uccido il terzo e non rilevo lesioni endocardiche macro- o microscopicamente apprezzabili.

5 giugno 1907. — Inietto ancora in circolo ai due animali 4 cmc. di tossina come precedentemente.

Muore il dì seguente un coniglio. L'esame istologico, confermando il reperto macroscopico, esclude la presenza di lesioni flogistiche endocardiche, fa notare però un rigonfiamento torbido delle fibro-cellule cardiache.

10 giugno 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto 5 cmc. di tossina preparata, come precedentemente.

Muore l'animale due giorni dopo.

Il cuore è lievemente dilatato nelle sue cavità. Il miocardio, notevolmente flaccido, fa notare al microscopio il rigonfiamento torbido delle sue fibro-cellule muscolari. L'endocardio parietale e valvolare non presentano lesioni flogistiche.

**Iniezioni endovenose di nitrato di argento e tossina streptococcica.**

Conigli N. 69, 70, 71, 72. — 16 maggio 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, in cui era disciolto del nitrato di argento al 2 %. Pratico il

dì successivo l'iniezione endovenosa di 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione endovenosa di Ag N $0_3$ il 22 maggio e quella di cmc. 2 di tossina il dì successivo.

24 maggio 1907. — Muore un coniglio. Nessuna lesione flogistica endocardica.

31 maggio 1907. — Inietto in circolo ai conigli rimasti un centgr. di nitrato di argento e il dì seguente 3 cmc. di tossina streptococcica.

2 giugno 1907. — Trovo morto un coniglio.

Alla sezione del cuore osservo sul margine libero della mitrale dei piccolissimi noduli, rosso chiari, rotondeggianti, non vascolarizzati.

All'esame istologico la valvola appare normale; si nota solo un'infiltrazione parvicellulare del connettivo sottoepicardico in corrispondenza dell'orecchietta destra; si riconoscono gli ispessimenti nodulari simili a quelli descritti nei casi precedenti.

Le fibro-cellule muscolari cardiache si mostrano alquanto rigonfie, con striatura poco netta, e protoplasma con aspetto finamente granuloso.

6 giugno 1907. — Ripeto ai conigli rimasti l'iniezione endovenosa di un centgr. di nitrato di argento e il dì seguente quella di 4 cmc. di tossina streptococcica.

8 giugno 1907. — Trovo morto un coniglio, che non presenta alcuna lesione endocardica.

**Iniezioni endovenose di nitrato di argento, polvere di carbone e tossina streptococcica.**

Conigli N. 73, 74, 75, 76. — 16 maggio 1907. — Inietto in circolo ai quattro conigli rispettivamente un centgr. di nitrato di argento, sciolto in un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in sospensione della polvere di carbone sterile.

Pratico il dì successivo l'iniezione endovenosa di 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

20 maggio 1907. — Muore un coniglio, che poco dopo l'iniezione endovenosa di nitrato di argento e carbone aveva presentato una paralisi degli arti posteriori.

Alla sezione del cuore l'endocardio si mostra perfettamente normale.

22 maggio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa di polvere di carbone e nitrato di argento come il 16 maggio 1907 e il dì successivo quella di 2 cmc. di tossina streptococcica.

25 maggio 1907. — Muoiono due conigli. L'endocardio non presenta lesioni flogistiche macro- o microscopicamente riconoscibili.

31 maggio 1907. — Inietto ancora in circolo al coniglio rimasto del nitrato di argento e polvere di carbone come precedentemente ed il giorno dopo 3 cmc. di tossina streptococcica.

3 giugno 1907. — Muore l'animale. Alla sezione del cuore l'endocardio non si mostra alterato, il miocardio è flaccido e ipotrofico.

**Iniezioni endovenose di tossina streptococcica e difterica.**

Conigli N. 77, 78. — 11 maggio 1907. — Inietto in circolo ai due animali 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione tossica endovenosa il 22 e 26 maggio.

Inietto il 30 maggio 1907 in una vena auricolare ½ cmc. circa di tossina difterica, indubbiamente sterile.

31 maggio 1907. — Trovo morti entrambi i conigli.
Anatomicamente l'endocardio si presenta perfettamente normale.
In uno dei casi osservo nel colon trasverso un'ulcera rotondeggiante, a margini bene distinti dal fondo necrotico e alquanto scollati, con focolai necrotici e punti emorragici.

**Rottura delle valvole aortiche. Iniezioni endovenose di tossina streptococcica.**

CONIGLI N. 59, 60. — 7 maggio 1907. — Procedo alla lesione traumatica delle valvole aortiche come per i numeri 55, 56.
Inietto quindi nella vena marginale dell'orecchio 1 cmc. di tossina streptococcica, contenente tracce di formolo. Ripeto l'iniezione tossica endovenosa a dose sempre crescente nei giorni 11, 15, 20 maggio 1907.
Il 21 maggio 1907 muore un coniglio.
Anatomicamente riconosco la lesione praticata sperimentalmente su una delle valvole aortiche.
L'endocardio non presenta lesioni flogistiche di sorta.
24 maggio 1907. — Inietto al coniglio rimasto 5 cmc. di tossina streptococcica.
Il coniglio muore il giorno seguente.
Una delle valvole aortiche presenta ancora le tracce delle lesioni traumatiche, determinate dallo specillo, introdotto dalla carotide.
L'endocardio non mostra alcuna lesione flogistica macro- o microscopica.

**Legatura dell'uretere sinistro. Rottura delle valvole aortiche. Iniezioni endovenose di tossina streptococcica.**

CONIGLI N. 79, 80. — 25 maggio 1907. — Legatura dell'uretere sinistro con lo stesso procedimento che per i numeri 81, 82.
Lesioni traumatiche delle valvole aortiche, come nei casi precedenti, il giorno seguente.
Iniezioni endovenose di un centgr. di tossina streptococcica, indubbiamente sterile.
27 maggio 1907. — Muore uno dei conigli.
L'endotelio endocardico si mostra perfettamente normale. Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa di tossina streptococcica, a dose crescente (sino a 4 cmc.) nei giorni 30 maggio, 4, 8, 14, 18, 22 giugno.
L'uccido il 25 giugno 1907 ed anatomicamente noto:
*a*) un'idronefrosi evidentissima nel rene sinistro;
*b*) le lesioni delle valvole aortiche, determinate artificialmente appena apprezzabili;
*c*) la mancanza assoluta di lesioni endocardiche flogistiche.

## GRUPPO VII.

**Iniezioni endovenose di culture sterilizzate di diplococco lanceolato e polvere di carbone sterile.**

CONIGLI N. 91, 92, 93, 94. — 30 novembre 1907. — Non essendomi stato possibile conoscere i metodi usati recentemente da altri autori per ottenere la tossina del diplococco lanceolato, fortemente attiva, faccio sviluppare questo germe virulento in brodo per 48 ore al termostato e quindi sterilizzo la

cultura mediante aggiunta di cloroformio e agitazione prolungata. Il germe mi era stato gentilmente concesso dall'Istituto d'Igiene dell'Università di Roma, cui rivolgo i miei più sentiti ringraziamenti per tutte le cortesie ricevute.

Assicuratomi quindi della morte del germe con esperienze di controllo, separo mediante decantazione il cloroformio e inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali un cmc. del brodo-coltura così sterilizzata, insieme con la polvere di carbone sterile, che aggiunsi. Due giorni dopo muoiono due conigli, i quali non presentano alcuna lesione flogistica dell'endocardio. Ripeto l'iniezione endovenosa il 5 e il 9 dicembre.

Il 14 dicembre 1907 uccido i due animali rimasti e osservo in entrambi i casi l'endocardio perfettamente normale.

**Iniezioni endovenose di nitrato di argento e culture sterilizzate di diplococco lanceolato.**

Conigli N. 95, 96. — 30 novembre 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei 2 animali un centgr. di $Ag\ N\ 0_3$ disciolto in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata. Pratico il dì seguente l'iniezione endovenosa di ½ cmc. della stessa brodo-cultura delle esperienze precedenti.

Ripeto l'iniezione endovenosa di nitrato di argento il 4 e il 9 dicembre successivo e quella del diplococco ucciso il 5 e il 10 successivi.

14 dicembre 1907. — Uccido i due animali e non mi è possibile osservare macro- e microscopicamente alcuna lesione flogistica dell'endocardio parietale o valvolare.

## GRUPPO VIII.

**Iniezioni endovenose di cultura pura di streptococco piogeno.**

Conigli N. 1-*A* e 2-*A*. — 30 aprile 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei due conigli un cmc. di brodo-cultura pura di streptococco piogeno. Il germe era stato isolato dal pus di un'otite media. Con la sua tossina ho fatto le esperienze riferite nel gruppo VI.

I due conigli muoiono uno dopo quattro, l'altro dopo cinque giorni dall'iniezione ricevuta.

Nell'endocardio parietale e valvolare non m'è possibile riconoscere lesioni flogistiche bene evidenti.

In un caso l'endotelio della mitrale appare macroscopicamente opacato ed ispessito.

**Iniezioni endovenose di cultura pura di streptococco piogeno e polvere di carbone.**

Conigli N. 3-*A*, 4-*A*. — 30 aprile 1907. — Inietto nel torrente circolatorio dei due animali rispettivamente un cent. cubico di cultura pura di streptococco, contenente in sospensione della polvere di carbone precedentemente sterilizzata.

I due animali muoiono in quarta giornata.

In un caso osservo una tipica endocardite ulcerosa della mitrale, con necrosi, infiltrazione flogistica e deposizioni trombotiche, nell'interno delle quali riconosco i frammenti di carbone iniettato.

Conigli N. 5-*A*, 6-*A*. — 2 maggio 1907. — Pratico a questi animali un'iniezione endovenosa, come ai conigli precedenti.

Uno di essi muore dopo sei giorni. Alla sezione del cuore osservo una vasta ulcerazione della valvola tricuspide, ricoperta da deposizioni trombotiche. La mitrale macroscopicamente presenta l'endotelio opacato ed ispessito con scarsi depositi trombotici.

L'esame microscopico conferma l'esistenza di un'endocardite ulcerosa sulla tricuspide e dimostra sulla mitrale le alterazioni necrotiche dell'endocardio valvolare specie a carico dei nuclei, la perdita in qualche punto dell'endotelio e le scarse deposizioni trombotiche.

L'altro coniglio vive più a lungo ed ucciso dopo qualche tempo non dimostra lesioni endocarditiche bene evidenti.

### Iniezioni endovenose di cultura pura di diplococco lanceolato e polvere di carbone.

Conigli N. 7-*A*, 8-*A*, 9-*A*, 10. — 24 novembre 1907. — Inietto ai quattro animali nella vena auricolare un cmc. di cultura pura di diplococco lanceolato, contenente in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata. Il germe mi era stato concesso dall'Istituto di Igiene di questa Università. Avevo intenzione di servirmene per l'esperienze del VII gruppo, di cui ho già parlato. Ho voluto però prima provare se fosse capace di determinare la flogosi endocardica.

Muore due giorni dopo un coniglio.

Anatomicamente noto sulla mitrale ed in corrispondenza del suo margine libero una perdita di sostanza, e su di questa una deposizione trombotica. Un reperto analogo rilevo sulla valvola tricuspide in corrispondenza del suo margine libero.

L'esame microscopico conferma le lesioni flogistiche dell'endocardio valvolare.

27 novemrbe 1907. — Muore un altro coniglio ed alla sezione del cuore osservo un'endocardite ulcerosa della tricuspide e mitrale.

Al microscopio si confermano le alterazioni specifiche delle flogosi endocardiche.

29 novembre 1907 — Muore un terzo coniglio.

La mitrale e la tricuspide sono evidentemente opacate.

30 novembre 1907. — Trovo morto il quarto coniglio.

Osservo macroscopicamente un'endocardite ulcerosa grave della tricuspide e mitrale. L'esame microscopico dimostra necrosi, infiltrazioni flogistiche, deposizioni trombotiche sul tessuto valvolare. In queste, oltre ai diplococchi, evidenti con i metodi di Gram e Löffler, si notano anche i frammenti di carbone iniettati.

### Iniezioni endovenose di cultura pura di streptococco piogeno e polvere di carbone.

Conigli N. 11-*A*, 12-*A*. — 17 aprile 1907. — Inietto ai due animali in una vena auricolare un cmc. della brodo cultura pura di streptococco piogeno, ottenuta dal sangue del cuore del coniglio n. 46, alla quale era aggiunta della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata.

20 aprile 1907. — Muore un coniglio, che mostra un'evidentissima endocardite ulcerosa della mitrale e tricuspide, riconfermata dall'esame microscopico.

Sopravvive l'altro coniglio, che muore dopo circa un mese. L'endocardio si mostra opacato sulla mitrale, lievemente sulla tricuspide. Non si notano deposizioni trombotiche.

* * *

Riassumendo in breve l'insieme degli esperimenti che ho fatto, ritengo che per la migliore interpretazione di essi sia stato molto utile distinguerli in 8 gruppi.

Con la prima serie di indagini ho voluto stabilire se alterazioni macro- o microscopiche si determinino sull'endocardio parietale o valvolare in seguito alle iniezioni endovenose di sostanze agenti non solo meccanicamente (polvere di carbone), come del resto prima di me aveva fatto anche il De Vecchi, ma anche chimicamente (nitrato di argento o soda caustica), ricordando come il Prudden era riuscito ad ottenere flogosi endocardiche, ledendo prima le valvole cardiache con nitrato di argento o potassa caustica ed infettandole poi con i germi piogeni. Ho voluto quindi far giungere sull'endocardio lo stimolo chimico e meccanico ad un tempo, iniettando nelle vene polvere di carbone e $Ag\,N\,0_3$.

I risultati ottenuti furono veramente alquanto diversi da quelli accennati da altri. Io infatti non potei mai riconoscere negli otto conigli adoperati dei veri fatti di cariocinesi, nè deposizioni trombotiche sull'endocardio valvolare o parietale, in cui fossero inclusi i frammenti di carbone iniettati, nonostante che non mi fossi limitato ad una sola iniezione endovenosa, ma le avessi ripetute parecchie volte.

In un solo caso (n. 1 iniettato con nitrato di argento) riscontrai su una delle valvole semilunari dell'arteria polmonare un piccolo nodulo rosso chiaro, non vascolarizzato, analogo a quelli osservati in altri animali, successivamente adoperati. Sulla costituzione e significato di tale reperto mi riserbo ancora di discutere.

In un altro coniglio (n. 7 iniettato con nitrato di argento e polvere di carbone) notai all'esame microscopico una necrosi degli strati più superficiali della mitrale. Si trattava però di una necrosi semplice, ed infatti mancava una proliferazione reattiva da parte degli elementi cellulari dell'endocardio. Un piccolo trombo si osservava sulla mitrale.

* * *

Nel secondo gruppo di esperimenti ho riunito 12 conigli, ai primi quattro dei quali ho iniettato nelle vene in dose varia la tossina del *b. coli commune*, contenente tracce di formolo; ai successivi un centgr. di nitrato di argento e quindi 2 cmc. di tossina; agli ultimi la stessa quantità di tossina che ai precedenti, unita però a polvere di carbone sterile.

Ripetevo ai conigli che sopravvivevano alle prime iniezioni, l'inoculazione della tossina in circolo a dose sempre crescente, in modo da mantenerli in uno stato di continua tossiemia.

Concordemente al Levi ho notato che l'iniezione endovenosa era seguìta da un stato di apatia dell'animale, che perdeva completamente l'appetito, non reagiva agli stimoli. Questo stato durava pochi giorni, durante i quali il coniglio o moriva, o, superandoli, a poco a poco mostrava di ristabilirsi essendo però diminuito notevolmente di peso.

Ho riconosciuto in tre casi (n. 13, 14 iniettati con $Ag\ N\ 0_3$ e tossina; n. 17 con tossina e carbone) dei noduli, specialmente sul margine libero della mitrale, ma nel n. 17 anche sulla tricuspide.

Essi sono di colorito rosso chiaro, non vascolarizzati, assai più piccoli di una testa di spillo. All'esame microscopico si mostrano costituiti da tessuto valvolare perfettamente normale, senza traccia alcuna di alterazioni acute, nè croniche.

* * *

Il terzo gruppo comprende 14 conigli, a 4 dei quali ho iniettato nelle vene la tossina difterica, (cui avevo aggiunto al solito qualche goccia di formolo) contenente in sospensione della polvere di carbone sterile; a 2 la sola tossina; a due la tossina stafilococcica e quindi la difterica; a due ho leso asetticamente le valvole aortiche con uno specillo introdotto dalla carotide destra ed ho iniettato quindi in circolo la tossina.

Ho notato solo in tre casi (n. 23 iniettati con tossina e carbone; n. 29-30 con $Ag\ N\ 0_3$ e tossina) la presenza di piccoli noduli in vicinanza del margine libero della mitrale. Essi però, come nei casi precedenti, sono formati da tessuto valvolare perfettamente ed indiscutibilmente normale.

* * *

Nel quarto gruppo ho riunito gli esperimenti fatti con la tossina stafilococcica.

Ho sacrificato 14 animali, a quattro dei quali ho iniettato in circolo ed a dose varia la sola tossina contenente tracce di formolo; a due il nitrato di argento e la tossina; a quattro la tossina contenente polvere di carbone sterile; a due ho leso meccanicamente le valvole aortiche alla Rosembach ed ho iniettato quindi in circolo la tossina; ai due ultimi infine ho legato l'uretere sinistro, ho determinato l'insufficienza delle valvole aortiche come precedentemente; ho fatto quindi l'iniezione endovenosa di tossina.

A quest'ultimo esperimento mi sono deciso, ricordando come qualche autore era riuscito a determinare l'endocardite nei cani con la soppressione funzionale di un rene e con l'iniezione in circolo di un germe patogeno virulento. Io ho voluto esagerare le condizioni, legando l'uretere, ledendo il dì successivo le valvole aortiche alla Rosenbach e iniettando in circolo la tossina.

In nessun caso ho potuto riconoscere macro- o microscopicamente delle

lesioni flogistiche dell'endocardio parietale o valvolare, sia determinando l'intossicazione acuta che la cronica.

In due soli casi ho riconosciuto (n. 34 iniettato con sola tossina e n. 35 con nitrato di argento e tossina) sulla mitrale la presenza dei noduli, perfettamente simili macro- e microscopicamente a quelli precedentemente osservati.

* * *

Il quinto gruppo comprende le indagini fatte su 12 conigli con la tossina tifica.

In quattro animali ho praticato ripetute volte l'iniezione endovenosa di sola tossina contenente al solito tracce di formolo; in altrettanti quella di $Ag N 0_3$ e tossina e negli ultimi quattro infine le iniezioni della tossina seguivano di un giorno quelle di nitrato di argento e polvere di carbone sicuramente sterile.

In un solo caso (n. 46 iniettato con sola tossina) constatai la presenza di un'endocardite acuta ulcerosa della mitrale. Il coniglio però si era incidentalmente infettato, difatti dall'esame batteriologico-culturale del sangue del cuore ottenni lo sviluppo di uno streptococco, germe che inoculato in altri animali insieme con la polvere di carbone, sterilizzata precedentemente, determinò anche in questi la flogosi endocardica.

Involontariamente perciò aveva ripetuto e confermato l'esperimento del Prochazky.

Sulla mitrale di un solo coniglio (n. 44 iniettato con sola tossina) ho notato la presenza dei soliti noduli.

* * *

Con la tossina streptococcica ho fatto su 22 conigli le esperienze che costituiscono quelle del sesto gruppo.

A quattro animali ho iniettato nel sangue ripetute volte ed in quantità sempre crescente la sola tossina sterile, anche per l'aggiunta di tracce di formolo; la tossina iniettata ad altri quattro contiene polvere di carbone sterile; in altrettanti l'iniezione endovenosa di nitrato di argento ha preceduto di un giorno quella della tossina ed in altri quattro infine il nitrato di argento e il carbone sono iniettati in circolo un giorno prima della tossina.

Ho voluto anche provare se l'iniezione endovenosa della tossina streptococcica fosse capace di determinare sull'endocardio una predisposizione alla flogosi, la quale poi si sarebbe potuto verificare per una tossina forse più energica e perciò ho mantenuto per parecchi giorni due conigli in uno stato di continua tossiemia per le iniezioni endovenose ripetute ed a dose crescente di tossina streptococcica, ho iniettato quindi in circolo la tossina difterica. A due animali vengono lese asetticamente le valvole aortiche alla Rosenbach ed iniettata in circolo la tossina. Ai due ultimi infine la legatura dell'uretere sinistro è seguìta dalla lesione artificiale delle semilunari aortiche e dalla iniezione endovenosa di tossina.

Solo in tre casi (n. 64, 65, 70) ho notato sulla mitrale e talora anche sulla tricuspide la presenza dei soliti noduli, formati da tessuto valvolare normale.

In molti animali sacrificati in tali esperienze, ho osservato macroscopicamente uno stato di flaccidezza notevole del miocardio ed all'esame microscopico le fibro-cellule muscolari cardiache si sono presentate alquanto rigonfie, con striature poco nette e protoplasma finamente granuloso (miocardite parenchimatosa).

* * *

Nel settimo gruppo ho riunito gli esperimenti fatti su sei conigli, a quattro dei quali ho iniettato in circolo la brodo-cultura sterilizzata del diplococco lanceolato, in cui oltre ai corpi batterici morti si contengono i loro prodotti di ricambio insieme con polvere di carbone sterile; a due altri un centgr. di nitrato di argento e il dì successivo lo stesso liquido che ai precedenti, senza polvere di carbone.

In nessun caso ebbi ad osservare fenomeni degni di nota a carico dell'endocardio, sia che gli animali fossero morti dopo la prima iniezione o le successive, sia che fossero sopravvissuti e li avessi uccisi.

* * *

In moltissimi casi ho fatto e con le opportune cautele l'esame batteriologico culturale (in brodo, agar semplice, agar glicerinato, ecc.) dal sangue del cuore degli animali. Non ebbi mai sviluppo di germi se le culture venivano fatte poco dopo la morte del coniglio; altrimenti ne ottenevo lo sviluppo del *B. coli* e dei vari *B. intestinali.*

In tali casi evidentemente si trattava di immigrazione post-mortale dei germi in circolo.

* * *

L'ottavo gruppo infine comprende gli esperimenti fatti anche a titolo di controllo, su 12 animali, cui veniva iniettata in circolo la cultura pura di un germe virulento (streptococco o diplococco) contenente in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata.

In molti casi osservai tipiche endocarditi ulcerose con necrosi, fatti infiammatori delle valvole (mitralica o tricuspide) e deposizioni trombotiche, nelle quali oltre ai germi, riconoscibili con i metodi di Gram e Löffler, Ziehl, ecc. erano inclusi anche i granuli di carbone iniettati.

* * *

Volendo ora dagli esperimenti fatti trarne le deduzioni, si può per essi affermare:

1° di non essere riuscito con le iniezioni endovenose, anche ripetute, di sole tossine batteriche, indubbiamente sterili, a determinare sull'endocardio parietale o valvolare, irritato meccanicamente o chimicamente, o meccanicamente e

chimicamente ad un tempo, alterazioni tali da potere essere interpretate come un'endocardite verrucosa od ulcerosa;

2° di aver notato, specialmente sul margine libero della mitrale, ma qualche volta anche su quello della tricuspide, la presenza di noduli, assai più piccoli di una testa di spillo, rosei, più o meno numerosi, ma generalmente assai scarsi. Tuttavia la loro costituzione di tessuto valvolare perfettamente ed indiscutibilmente normale; la mancanza assoluta in loro corrispondenza anche di tracce di alterazioni flogistiche acute o croniche; la non esistenza, in alcun modo dimostrabile, di un rapporto costante tra tale reperto anatomico e le iniezioni endovenose fatte, lasciavano ben supporre che si trattasse di fatti indipendenti dalle mie esperienze.

Infatti tale supposizione è stata pienamente confermata da ricerche che ho fatto in un grande numero di conigli normali, nei quali ho potuto riscontrare tali noduli con la stessa percentuale;

3° le sole tossine batteriche quindi non determinano la flogosi endocardica, qualunque sia il loro potere tossico e la quantità iniettata;

4° anche la loro elettività speciale verso l'endocardio, come l'intende il De Vecchi, non è sufficiente a provocarne la flogosi (i miei esperimenti del 6°, 7°, 8° gruppo);

5° i prodotti tossici dei batteri non possono tutt'al più che preparare il terreno all'attecchimento dei germi, senza dar luogo ad alterazioni istologiche dimostrabili; predisporre l'endocardio alla flogosi, ma non determinarla.

Risulterebbe quindi dalle mie esperienze che la condizione essenziale per lo sviluppo di una flogosi endocardica, ulcerosa e verrucosa, sia la presenza di germi patogeni, penetrati in circolo e capaci di ledere l'endocardio, specialmente predisposto o da cause tossiche o da irritazioni traumatiche di diversa natura.

Ciò del resto è in rapporto con il reperto batteriologico dimostrato positivo anche in casi di endocarditi verrucose da parecchi osservatori degni di fede (Weichselbaum, Fränkel e Sänger, Wassermann, Bartel, Rösenbach, Vinay, Steinberg, Lafitte e Pevner, Dessy, Singer, Sclagenhauser, Königer) potendosi, come vuole il Leube, spiegare la mancanza di germi patogeni in altri casi o con la scomparsa di essi, una volta iniziatosi il processo di organizzazione, o con la deficienza dei nostri metodi moderni di ricerca, trattandosi forse dei germi di quelle malattie (scarlattina, morbillo, peliosi reumatica, corea, poliartrite reumatica) nelle quali è frequente l'insorgere di un'endocardite, germi che non sono tuttora noti.

---

Al termine del lavoro sento il dovere di porgere i miei più vivi ringraziamenti all'Illustrissimo Prof. E. Marchiafava e al Prof. A. Nazari per tutte le agevolazioni concessemi durante la serie delle mie osservazioni.

---

II.

R. Spedale della Misericordia — Grosseto
Sezione medica diretta dal prof. G. Memmi

# I leucociti a granulazioni sudanofile nelle malattie dell'apparato respiratorio, con speciale riguardo alla pneumonite crupale,

per il dott. PERICLE POZZILLI, aiuto.

La geniale applicazione alla patologia e alla clinica del metodo della colorazione a fresco o *colorazione vitale* di Cesaris-Demel ha interessato in questi ultimi anni e presentemente un numero considerevole di sperimentatori insigni, i quali, nello studio delle alterazioni che i leucociti possono presentare per la presenza di elementi tossici nel sangue, si son preoccupati della natura e della estensione delle alterazioni degenerative stesse, potendo ciò assurgere ad una grande importanza pratica per la diagnosi e per la prognosi.

Dopo i classici studi di Ehrlich numerosissimi lavori sono stati fatti sul sangue, e, col perfezionarsi della tecnica, si son potuti viemeglio valutare i singoli elementi morfologici del sangue stesso, e stabilire così con più esattezza le modificazioni a quello inerenti nelle più svariate forme morbose.

Spetta precipuamente a Cesaris-Demel il merito di avere introdotto nell'ematologia clinica lo studio delle alterazioni degenerative, che il nucleo, il protoplasma o le granulazioni leucocitarie possono presentare di fronte ad elementi tossici circolanti.

Prima di Cesaris-Demel però il Guyot (come riferisce il Torri), osservando gli elementi corpuscolari del sangue semplicemente strisciato e disseccato sul vetrino, in determinate condizioni patologiche notò che alcuni globuli bianchi, e prevalentemente i polinucleati, presentavano un aspetto bollicinoso, dovuto ad alterazioni di omogeneità del protoplasma cellulare per effetto di processi degenerativi. Egli però non riuscì a identificarli, e credette concludere rappresentassero « vacuoli protoplasmatici ».

Cesaris-Demel in due comunicazioni successive alla R. Accademia di medicina di Torino (giugno 1906), rese noti i primi risultati delle sue osservazioni sul sangue, esaminato col metodo della colorazione a fresco, metodo che rappresenta una modificazione di quelli proposti da Ito, Levaditi, Rosin e Bibergeil.

Egli potè fin dalle sue prime osservazioni affermare che nei leucociti sono costantemente dimostrabili, con la colorazione a fresco del sangue, delle alte-

razioni morfologiche o cromatiche, nel nucleo, nel protoplasma, o nelle granulazioni, che rappresentano veri e propri stati degenerativi; ed inoltre che nei leucociti circolanti si possono dimostrare, per cause tossiche, delle vere e proprie degenerazioni albuminoidi, assolutamente simili a quelle che noi vediamo manifestarsi per le stesse cause negli elementi cellulari dei parenchimi.

Da queste degenerazioni albuminoidi si arriva alla comparsa nel protoplasma leucocitario di minute goccioline di grasso; quando questo fenomeno si esageri, possiamo concludere che nel sangue si può dimostrare una vera e propria degenerazione grassa dei leucociti. Cesaris-Demel con uno studio ulteriore trovò che questi leucociti derivano da un focolaio infiammatorio, acuto o cronico, locale, sono cioè dei veri corpuscoli purulenti, di cui ci dànno la dentica struttura, tornati in circolo.

E così potè giungere alla conclusione che « quando le alterazioni degenerative sono diffuse a un gran numero dei leucociti circolanti, sono indice di una intossicazione agente per via ematogena ed avente un'azione specifica o per lo meno preponderante sul sangue; quando invece interessano pochi elementi, ma questi in modo più intenso, sono spie di un processo degenerativo o infiammatorio locale dell'organismo stesso, che per la mancanza di altri segni potrebbe passare inosservato ».

Nella comunicazione alla R. Accademia di medicina di Torino, fatta nell'aprile 1907, il Cesaris-Demel riferisce le successive osservazioni, con le quali potè convincersi come la sua prima interpretazione, sia relativa alle forme degenerative leucocitarie con variazioni di forma e di colorazione nelle granulazioni protoplasmatiche, sia relativa ai corpuscoli purulenti, debba essere modificata nel senso che a darci queste variazioni di aspetto nei leucociti, oltre ai fatti degenerativi concorrano anche i fenomeni fagocitari, che si svolgono nel protoplasma cellulare stesso.

Le osservazioni di Cesaris-Demel si riferiscono a fatti osservati quasi esclusivamente nei leucociti a nucleo polimorfo, nei quali potè dimostrare notevoli modificazioni morfologiche e cromatiche. Alcune di queste indicano veri e proprii processi degenerativi dell'elemento, altre indicano il processo di fagocitosi, di cui devesi giustamente tener conto.

E conclude dicendo che « l'esame del sangue con la colorazione a fresco non ci conduce solo, con la presenza nel sangue circolante di leucociti a granulazioni sudanofile, alla diagnosi di qualche focolaio infiammatorio purulento, ma ci permetta anche, con la dimostrazione di altre alterazioni degenerative e fagocitarie, sempre nei leucociti circolanti, di fare la diagnosi di altri focolai infiammatori, indicandocene con una certa probabilità la natura, in certi fortunati casi anche la sede, e di seguirne lo svolgimento, le eventuali modificazioni, e di constatarne la guarigione, che ci è costantemente indicata dalla scomparsa dal circolo dei leucociti comunque alterati ».

Successivamente a quest'ultima nota di Cesaris-Demel si ebbe il lavoro del Torri, il quale venne alle medesime conclusioni enunciate da Cesaris-Demel, aggiungendo che il reperto ematologico di Cesaris-Demel è di grande interesse pratico, potendoci aiutare a diagnosticare la presenza di focolai suppurativi che potrebbero passare inosservati.

Quarelli e Buttino studiando la presenza e il significato dei leucociti sudanofili nel sangue, hanno constatato che i vari globuli sudanofili corrispondono realmente ai due tipi descritti da Cesaris-Demel, e che accanto a questi si trova tutta una serie di forme di passaggio tra i veri corpuscoli purulenti e i leucociti semplicemente degenerati. Oltre a ciò essi hanno creduto di poter giustamente ritenere che per la diagnosi di un processo suppurativo, oltre che la natura dei globuli, abbia grande importanza pure il numero complessivo dei leucociti sudanofili.

Quarelli e Buttino infine per dimostrare che i globuli bianchi inglobino facilmente sostanze grasse, hanno iniettato in individui sani 20-30 cmc. di olio di oliva sterilizzato; dopo poche ore dall'iniezione si trovano nel sangue, fino al 70 %, leucociti con piccole e medie goccie di grasso; così pure in esami praticati nel periodo digestivo, dopo la somministrazione in quantità piuttosto rilevante di grasso.

Cinotti, dalle sue osservazioni sugli animali, ritiene che il reperto ematologico di Cesaris-Demel sia di alto valore semeiologico, e possa mancare soltanto quando si abbiano focolai suppurativi incistidati da una sclerotica e densa capsula connettivale, in modo che la penetrazione in circolo dei leucociti verrebbe ostacolata.

Comessatti in base alle sue ricerche, su un numero rilevante di svariate malattie, fa osservare che non può rivestire il significato di fatto specifico in modo assoluto la presenza di granulazioni sudanofile nei leucociti del sangue; e che molta parte vi prende la fagocitosi. Egli pure insiste nel ritenere necessaria la determinazione percentuale dei sudanofili, la cui grandissima maggioranza è data dai polinucleati. Questo A. stesso ha inoltre notato nei mononucleati la comparsa di blocchetti metacromatici, ed una accentuazione dell'eccentricità del nucleo.

De Marchis dalle sue numerose esperienze su diverse malattie, ritiene che, nel reperto ematologico indicato da Cesaris-Demel come specifico delle infiammazioni purulenti, abbia precipuo valore la fagocitosi. Egli inoltre constatò in individui sani, in seguito ad ingestione di sostanze grasse, la presenza di leucociti sudanofili nel sangue, ma molto rari, in confronto di quanto avviene nei processi infiammatori.

Il Micheli si occupa soltanto dell'importanza diagnostica differenziale tra meningite purulenta e meningite tubercolare: nella prima trovò una percentuale assai rilevante di sudanofili, mentre non li trovò mai nella seconda.

Di poca o nessuna importanza sono le conclusioni a cui vengono Jousset e Croisier, che da un'unica esperienza interpreterebbero la presenza di gocciole di grasso nei leucociti come un fatto del tutto normale.

Sono invece molto interessanti le osservazioni di Michele e Guglielmo Schifone, i quali distinguono i leucociti a nucleo integro con piccole e medie granulazioni sudanofile, e leucociti con voluminose goccie di grasso (corpuscoli purulenti).

Così pure il Benini nell'infezione difterica, in cui trovò sempre, con varie percentuali, a seconda della maggiore o minore gravità, granulazioni sudanofile nei leucociti polinucleati.

Romanelli quantunque estendesse le sue esperienze a un bel numero di casi, pure trovò rarissime volte leucociti sudanofili, tendendo così a negare importanza al reperto ematologico di Cesaris-Demel.

Biondi e Galassi invece, sperimentando su cavie e conigli, avvelenati con antimonio o con fosforo, ebbero sempre, quantunque in scarso numero, leucociti a granulazioni sudanofile.

Così anche Facchini e Milani in numerosissime osservazioni confermarono la frequenza dei leucociti sudanofili specialmente nei processi setticopiemici; ritengono però necessari ripetuti esami per giungere a conclusioni più certe.

Il Carletti ha applicato il metodo della colorazione a fresco allo studio del sangue di tubercolosi polmonare; e dalle sue ricerche si può dedurre che negli ammalati di tubercolosi polmonare si hanno leucociti a granulazioni sudanofile quasi costantemente ma in numero assai limitato: tale reperto si ha in ispecie nei casi ad evoluzione rapida e con febbre. Carletti non ha mai rinvenuto corpuscoli purulenti, eccetto che in due casi, giunti al periodo terminale con febbre continua e notevoli associazioni microbiche.

**Ricerche personali.**

Nelle mie ricerche, che ascendono complessivamente ad 80, pur restringendo il campo all'osservazione dei leucociti a granulazioni sudanofile nelle malattie dell'apparato respiratorio, ho tuttavia tenuto presenti alcuni casi di varie forme morbose, per poterne fare uno studio di controllo.

Ho tenuto in speciale considerazione la ricerca dei sudanofili nella pneumonite crupale, avendone esaminati 30 casi, seguendoli attentamente in tutto il decorso, per poter stabilire le varie percentuali che si hanno del reperto dei sudanofili all' inizio, all'acme e al periodo di risoluzione della malattia. Sono venuto alla conseguenza che per la pneumonite, meglio che per gli altri processi infiammatori dell' apparato respiratorio, si può giustamente ritenere come specifico il reperto ematologico di Cesaris-Demel.

Nelle mie osservazioni ho riscontrato granulazioni sudanofile quasi esclusivamente nei leucociti polinucleati; qualche volta anche nei mononucleati, giammai nei linfociti.

Per non incorrere in confusioni, ho distinto le granulazioni sudanofile in piccole, medie e grosse: nelle piccole e medie granulazioni quasi costantemente ho riscontrato il nucleo inalterato; nelle grosse invece nucleo alterato, poco tingibile, spesso come distrutto o nascosto dalle granulazioni stesse. Secondo le mie ricerche, ed in conformità degli altri autori, i leucociti a piccole e medie granulazioni sono indice di un processo tossi-infettivo; mentre i leucociti a grosse granulazioni sarebbero l'esponente di un vero e proprio focolaio suppurativo.

Nell'un caso e nell'altro, secondo il mio giudizio, non può trattarsi esclusivamente di un processo degenerativo, nel quale le goccioline di grasso derivino da una trasformazione diretta dei costituenti l'elemento cellulare, ma anche devesi attribuire la presenza di granulazioni sudanofile a un vero e proprio processo di fagocitosi.

Nelle mie ricerche mi son tenuto scrupolosamente alla tecnica proposta da Cesaris-Demel. Buttino e Quarelli ne hanno adottata anche un'altra che consiste nel fissare il sangue, strisciato sul porta-oggetti mediante una bacchetta di vetro, coi vapori di formaldeide, e colorarlo poi con una tenue soluzione alcoolica di Sudan III (0.25 %); indi, dopo rapido lavaggio in acqua, con ematossilina o emallume; montaggio in glicerina. Questo metodo se ha il vantaggio di dare preparati alquanto più duraturi, è certo però che è assai meno rapido di quello di Cesaris-Demel. Quarelli e Buttino inoltre hanno creduto conveniente di paraffinare i bordi del vetrino copri-oggetti: se questo sistema corrisponde bene per evitare i facili spostamenti del vetrino, non è però del tutto vero che favorisca l'osservazione del preparato per un tempo maggiore.

Per comodità del lettore, ritengo non inutile riportare il metodo adoperato e proposto da Cesaris-Demel.

Si preparano due soluzioni alcooliche separate di Brillantcresilblau e di Sudan III, fatte nella seguente proporzione:

Soluzione *A*. — Alcool assoluto gr. 20, Sudan III centigr. 4

Soluzione *B*. — Alcool assoluto gr. 20, Brillantcresilblau centigr. 2.

Queste due soluzioni si possono adoperare separate, o si adoperano anche mescolate insieme, avendo l'avvertenza di mescolare le quantità indicate di sostanza colorante con la metà dell'alcool assoluto, cioè con 10 cmc. I vetri porta-oggetti si riscaldano fortemente alla fiamma, e su di questi si distende un sottile strato di soluzione, facendo strisciare sul vetrino riscaldato una bacchettina di vetro appena intrisa nella soluzione alcoolica ricordata. Così facendo, il velo di alcool disteso evapora rapidissimamente, e lascia adeso al

vetro un sottilissimo strato del colore che vi era disciolto. Con la pratica si riesce ad ottenere una distensione omogenea del colore, ed i vetri porta-oggetti, quando siano sovrapposti ad un fondo bianco, lasciano appena discernere una leggerissima tinta del colore adoperato. Per raccogliere il sangue si punge un dito dell'ammalato o dell'animale d'esperimento, con ago sottilissimo in modo da avere una piccola goccia di sangue. Questo si raccoglie, appena uscito, sulla faccia inferiore di un vetrino copri-oggetti, previamente pulito con alcool ed etere ; vetrino che si depone subito sul porta-oggetti preparato e che col proprio peso serve a distendere omogeneamente la gocciolina di sangue raccolta.

Se la distensione è ben riuscita, si ha un'immagine circolare del sangue disteso, che presenta solo i bordi visibilmente colorati. Per l'osservazione istologica si deve adoperare la parte centrale apparentemente scolorata, dove la sostanza colorante disciolta dal plasma sanguigno è elettivamente assunta dalle parti tingibili dei vari elementi corpuscolari sanguigni. È buona avvertenza di aspettare qualche minuto ad osservare questi preparati coll'obbiettivo ad immersione, il quale per il leggero scotimento che induce al preparato stesso durante l'osservazione, disturba il regolare processo di colorazione.

Questo del resto avviene rapidamente, com'è facile convincersi con un forte obbiettivo a secco, sicchè con questo l'osservazione si può cominciare subito.

Per ogni esame di sangue è bene fare parecchi preparati, più o meno colorati, come si possono ottenere passando un numero vario di volte la bacchettina intrisa nell'alcool colorato sul porta-oggetti riscaldato. Per una mezz'ora circa i preparati servono all'osservazione; però in questi, già in questo tempo, cominciano a comparire delle alterazioni morfologiche e cromatiche artificiali, dovute alla morte degli elementi, data dall'essiccamento che il preparato inevitabilmente subisce, e bisogna quindi evitare di cadere nel facile errore di prendere queste alterazioni artificiali per formazioni normali. Si ottengono preparati più duraturi, che permettono quindi un'osservazione più prolungata, adoperando la camera umida, e raccogliendo il sangue sopra un vetrino copri-oggetti previamente preparato con la distensione del colore in soluzione alcoolica.

I leucociti a granulazioni sudanofile furono da me ricercati in 80 malati, eseguendo in ciascuno ripetuti esami del sangue. I casi da me osservati furono : 30 di pneumonite crupale, 15 di tubercolosi polmonare, 7 di pleurite siero-fibrinosa, 14 di bronchite acuta, 4 di influenza e 2 di enfisema polmonare. A questi ho fatto seguire le ricerche su 1 caso di clorosi, 1 di infezione tifica, 1 di appendicite e peritonite diffusa, 3 di malaria cronica, 1 di insufficienza mitralica e 1 di nefrite cronica.

Osservando i risultati ottenuti dalle ripetute osservazioni, vediamo che nella pneumonite crupale si è avuto sempre il reperto ematologico di Cesaris-Demel. La percentuale da me constatata nei varii casi è in media il 20-30 % all'inizio della malattia; le granulazioni sudanofile vanno gradatamente aumentando verso l'acme della malattia sino a raggiungere anche il 90 %, per poi diminuire e talvolta scomparire del tutto (indicando con tale constatazione una favorevole prognosi) verso il periodo di risoluzione.

Ho inoltre notato come, in generale, sia di favorevole prognostico il reperto di granulazioni sudanofile con un'alta percentuale fin dall'inizio del morbo.

Mentre all'inizio e all'acme della malattia è assai frequente la coesistenza di leucociti a grosse granulazioni insieme con quelli a piccole e medie granulazioni (i quali sono però sempre in prevalenza), i leucociti a grosse granulazioni scompaiono del tutto nel periodo risolutorio.

La persistenza di sudanofili nel sangue varii giorni dopo iniziato uno stato di relativo benessere del malato, può essere indizio di riaccensione di un nuovo focolaio pneumonitico, come del resto lo provano i ricomparenti rialzi termici e l'esame obbiettivo.

Ho ritenuto necessaria la determinazione percentuale dei sudanofili, sia per fissarne con ulteriori numerose ricerche la media a malattia non complicata, sia perchè un notevole aumento di tale percentuale potrà richiamar l'attenzione su eventuali complicazioni.

Questi miei risultati ottenuti nelle ricerche eseguite nei casi di pneumonite crupale concordano in massima con quelli di Torri, Comessatti, Quarelli e Buttino. Il Torri ha trovato sempre diffusa degenerazione grassa e numerosi corpuscoli purulenti nella pneumonite, espressione di una intossicazione più o meno marcata dell'organismo.

Anche il Comessatti ha riscontrato costantemente la presenza di granulazioni sudanofile nelle infiammazioni acute del polmone; egli ritiene frequentissima la coesistenza dei corpuscoli purulenti; e fa notare come nelle forme di polmoniti migranti ed in quelle con decorso atipico i risultati siano meno netti, fatto questo che mi si è dato spesso di rilevare nelle mie osservazioni.

Buttino e Quarelli assai giustamente fanno notare che, la costante presenza di corpuscoli purulenti e dei leucociti semplicemente degenerati nel sangue di individui affetti da focolai infiammatori locali pneumonici e bronco-pneumonici, basta a confermare tutta l'importanza diagnostica che deriva da questo reperto.

Nella tubercolosi polmonare, e specialmente nelle forme lievi iniziali, non complicate, il reperto dei leucociti a granulazioni sudanofile è stato nelle mie osservazioni o assente del tutto o ha raggiunto percentuali assai basse (5-20 %);

e le granulazioni rinvenute sono state sempre piccole e medie; giammai ho notato coesistenza di grosse granulazioni.

Anche nella tubercolosi polmonare sono i leucociti polinucleati quelli che rappresentano la maggiore percentuale di sudanofili. Tale reperto decorre parallelamente allo sviluppo del morbo; infatti mentre troviamo nei casi con febbre continua ed associazioni microbiche una percentuale che può raggiungere anche il 15 o il 20 %, in quelle invece iniziali, senza febbre o con lievi rialzi termici, riscontriamo le granulazioni sudanofile soltanto di raro, e in numero assai scarso.

Le mie ricerche eseguite nella tubercolosi polmonare sono state quindici, ed in momenti assai vari per la gravità del morbo. Anche il Carletti, che ha compiuto ripetuti esami su 40 casi, ha riscontrato che soltanto nei casi con febbre ed evoluzione più rapida, le granulazioni sudanofile si presentano costantemente e in numero discreto (20-30 %). Veri globuli purulenti neanche il Carletti ebbe a riscontrare, meno che in due casi giunti al terzo stadio, con notevoli escavazioni, febbre continua ed associazioni microbiche.

Nella bronchite e nella influenza a forma bronchiale, nelle mie osservazioni, che ammontano a 20 complessivamente, ho riscontrato assai raramente leucociti a granulazioni sudanofile; la percentuale di questi non ha mai raggiunto il 15 %, e non mi è stato dato mai di riscontrare grosse granulazioni.

Nelle pleuriti essudative siero-fibrinose il reperto ematologico di Cesaris-Demel è stato sempre assai scarso, e con risultato non costantemente positivo; le granulazioni sudanofile piccole e medie hanno variato dal 5 al 10 %, mentre mai ho riscontrato grosse granulazioni.

In alcuni casi di pleurite siero-fibrinosa ho applicato vescicatorio cantaridato per vedere quale azione avesse esso esercitata nel sangue, circa la comparsa o la modificazione quantitativa dei leucociti sudanofili. Il risultato è stato sempre negativo, quantunque sia degno della massima considerazione il fatto che l'esame citologico del liquido del vescicatorio avesse mostrato la presenza di leucociti a grosse granulazioni sudanofile in totalità.

Nei casi di empiema ho notato sempre leucociti sudanofili, la massima parte dei quali a grosse granulazioni; queste mie osservazioni concordano con quelle in specie di Cesaris-Demel, di Buttino e Quarelli, e del Torri.

Dall'esposizione che ho fatto dei vari gruppi di malattie dell'apparato respiratorio, in cui ho eseguito le ricerche delle granulazioni sudanofile, risulta evidente il fatto, notato fin da principio, che il reperto ematologico di Cesaris-Demel, all'infuori della pleurite purulenta, è reso certamente con massima evidenza nella pneumonite crupale.

Prescindendo ora dalle malattie dell'apparato respiratorio, in linea generale io ritengo che il valore clinico di tali ricerche sia senza dubbio provato; e che l'applicazione della geniale scoperta di Cesaris-Demel nel campo clinico

potrà condurci alla diagnosi di un focolaio infiammatorio latente, a seguirne la evoluzione, notarne le modificazioni e a stabilirne un più esatto concetto prognostico.

Nel chiudere il presente lavoro sento il dovere di porgere i più vivi ringraziamenti al professore Guglielmo Memmi, che mi è stato largo di consigli e di aiuto nello studio bibliografico dell'argomento.

Grosseto, maggio 1908.

## BIBLIOGRAFIA.

A. Cesaris-Demel. *Sulla particolare struttura di alcuni grossi leucociti mononucleati della cavia, colorati a fresco.* Arch. per le Sc. Med. Vol. XXIX, 1905.

Id. *Sulle alterazioni dei leucociti nel sangue, studiate col metodo della colorazione a fresco.* Giornale della R. Accad. di Med. di Torino. Vol. XII, fasc. 6-7, 1906.

Id. *Di un reperto ematologico specifico delle infiammazioni purulente.* Giornale della R. Accademia di Med. di Torino. Vol. XII, fasc. 6-7, 1906.

Id. *Sulle modificazioni cromatiche e morfologiche e sul significato dei leucociti in attività fagocitica nel sangue circolante.* Giornale della R. Accad. di Med. di Torino. Vol. XIII, fasc. 3-4, 1907.

Id. *Studien über die roten Bluthörperchen mit den Methoden der Färbung in frischem Zustande.* Folia haematologica. Suppl. n. 1, Bd. IV, 1907.

Guyot. *Sopra certe forme degenerative dei globuli bianchi del sangue e loro rapporto con la formazione della cosidetta « cotenna flogistica ».* Gazz. degli Ospedali e delle Clin., n. 100, 1905.

O. Torri. *Sul valore del reperto ematologico specifico delle infiammazioni purulente proposto da Cesaris-Demel.* Clinica moderna. Anno XII, 1906.

A. Lustig. *Patologia generale.* 1905.

G. Comessatti. *Sulle alterazioni degenerative dei leucociti nel sangue studiate coi metodi di colorazione a fresco.* Rivista critica di Clin. Med. Anno VIII, n. 21, 1907.

G. Quarelli e D. Buttino. *Sulla presenza e sul significato dei leucociti a granulazioni sudanofile nel sangue.* Giornale della R. Accademia di Med. di Torino. Vol. XIII, fasc. 1-2, 1907.

Id. *Sulla presenza e sul significato dei leucociti sudanofili nel sangue.* Rivista critica di Clin. Med. Anno VIII, n. 21 e 22, 1907.

Foà e Cesaris-Demel. *Osservazioni sul sangue.* Giornale della R. Accad. di Med. di Torino, 1899.

Weidenreich. *Zur Morphologie der Blutplättchen.* Verh. d. Anat. Gesellsch. Z. Rostock, 1906.

M. V. Carletti. *Dei leucociti sudanofili nel sangue degli ammalati di tubercolosi polmonare.* Atti del XVII Congresso di Medic. interna, Palermo, 1907.

O. Torri. *Sulle alterazioni morfologiche e cromatiche dei leucociti e sul valore e sul significato dei leucociti a contenuto adiposo nel sangue circolante.* Policlinico, sez. medica, fasc. 1, 1908.

III.

Istituto di Clinica chirurgica della R. Università di Messina
diretto dal prof. Gaspare D'Urso

# Ricerche sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati

per il dottor GALLETTA VINCENZO.

(*Continuazione*).

## Considerazioni.

Prima d'ogni altro, mi sembra indispensabile di riassumere brevemente le cognizioni che sin'ora si hanno dei fermenti solubili, per poterne a suo tempo discutere e vagliare convenientemente l'origine, il significato, l'importanza nei liquidi patologici.

Col nome di fermenti solubili si sogliono intendere delle sostanze non organizzate, capaci di produrre fenomeni identici a quelli di fermentazione, provocati dai fermenti *organizzati*, i quali è probabilissimo che agiscano a mezzo della secrezione dei suddetti fermenti.

Il Béchamp nel 1860 li chiamò zimasi; il Pasteur nel 1876 diastasi; il Kuhne nel 1878 enzimi, ed in seguito furono indicati ancora coi nomi d'invertina, emulsina, papaina, ecc.

Attualmente, secondo il Duclaux, si dà loro il nome del corpo sul quale agisce il fermento, aggiungendovi il suffisso *ase*. Così amilase è il fermento che agisce sull'amido; sucrase quello sullo zucchero; casease quello sulla caseina. Soglionsi tuttavia conservare quei nomi già consacrati dall'uso, come pepsina, ptialina, ecc.

I fermenti solubili sono prodotti dagli organismi viventi, animali o vegetali, per determinare delle trasformazioni chimiche utili alla nutrizione o alla difesa di questi organismi, ed agiscono particolarmente sugli alimenti al fine di trasformarli nell'interno della cellula, e di assimilarli per dar luogo a sviluppo d'energia, di calore, ecc.

Tutte queste trasformazioni e fermentazioni si credono legate intimamente alla presenza dei metalli (ferro del sangue, ecc.); sono influenzate dal calore, dagli agenti fisici e da alcuni veleni; tuttavia esse non sono arrestate che dagli antisettici.

Le diastasi coagulanti esigono, per agire, la presenza d'un alcalino-terroso.

La composizione chimica dei fermenti è mal conosciuta, per non dire sconosciuta; le diastasi impurissime, che oggi possono ottenersi, contengono carbonio, ossigeno, idrogeno ed azoto, qualche volta cloro, solfo, fosforo, con una certa proporzione di cenere, la natura della quale era stata completamente lasciata da parte sino a che Bertrand constatò la presenza del manganese nelle ceneri della laccase, alla presenza della quale sembra legata la funzione della *ossidase*.

La classificazione n'è difficile, perchè non potendosi fondare sulla loro costituzione chimica, ch'è sconosciuta, deve riposare sulle reazioni cui dànno luogo questi

corpi, ai quali vengono ad aggiungersi quasi necessariamente le tossine, le agglutinine, ecc., di cui la funzione ancora è sì mal determinata, che rende quasi impossibile un metodo esatto che possa guidare nell'aggruppamento.

Le principali classificazioni tuttavia sono due. Una di Bourquelot, che si fonda unicamente sulla natura dei corpi, sui quali agiscono le diastasi; l'altra, già cennata, di Duclaux, in primo luogo secondo le azioni ch'esercitano; in secondo luogo secondo le sostanze sulle quali agiscono.

Tutti gli esseri viventi, d'ogni ordine e d'ogni natura, secernono le diastasi. Così i microbi: *aspergillus niger; bacillus mesentericus vulgatus; penicillum glaucum; aspergillus orizae; mucor alternans, circinelloïdes, spinosus; l'amylomyces Rouxii; aspergillus Wentii; micrococcus ureae, bacterium coli*, ecc. Così gli animali, nei quali le diastasi si riscontrano nel sangue, nelle glandole dell'apparecchio digestivo, in tutte le cellule stesse dell'organismo. Così finalmente i vegetali, che secernono a mezzo di cellule speciali, sovente di epitelii glandolari, e forse anche secondo ed a misura dei loro bisogni. Varie sono le diastasi vegetali; diastase o amilase, seminase, maltase, sucrase, emulsina, che si riscontra in cellule speciali, mirosina, papaina, ossidase, come a dire la tirosinase e la laccase, la philothion che si sviluppa nel grano durante il primo atto della germinazione, e si consuma ulteriormente, un fermento analogo alla lipase, ch'è contenuto dai semi oleosi al tempo della germogliazione. Secondo Brasse, in molte foglie (patate, dalia, mais, barbabietola, ecc.), e in giovani semi (papavero, ricino, girasole) è contenuto un fermento diastasico.

Gli agenti fisici, come il calore, la luce, l'elettricità, esercitano una grande azione sui fermenti.

Considerevole è l'influenza della temperatura sui fenomeni diastasici, così come sui fenomeni di fermentazione microbica.

Si sogliono considerare due periodi; un primo cioè, durante il quale l'azione diastasica, di nulla ch'era a bassissime temperature, va crescendo di più in più rapidamente per raggiungere un massimo, la *temperatura ottima*; un secondo in cui, a partire dalla temperatura ottima, vi è al contrario diminuzione dell'attività diastasica, sino a una temperatura particolare, dove il fermento è distrutto, e l'azione s'arresta, la *temperatura mortale*.

Pozerski, studiando l'azione delle bassissime temperature, prodotte coll'evaporazione dell'aria liquida constatò che non avveniva alcun cambiamento nell'attività dei fermenti solubili (diastase salivare, sucrase, amilase, inulase, tripsina, pepsina, ecc.).

Circa l'azione della luce Downes e Blount hanno dimostrato che le *sucrasi* sono distrutte con una grandissima rapidità alla luce solare; ma d'altra parte Green ha osservato che l'azione della luce (raggi rossi) aumenta l'attività diastasica delle soluzioni di saliva, per cui egli ammette una *prodiastase*, che la luce sdoppierebbe.

Riguardo all'elettricità, Smirnow ha otteuuto un'attenuazione dell'attività fisiologica delle tossine sotto l'azione delle correnti continue, i quali risultati furono confermati dal Kruger.

D'Arsonnal e Charrin, facendo agire la corrente continua con elettrolisi sulle tossine difterica e piocianica, ne hanno osservato profonda attenuazione del potere tossico, e secondo essi tali tossine, così ottenute, diventerebbero vaccinanti.

L'azione attenuatrice non è in rapporto con la quantità d'elettricità che le attraversa. Esse sono attenuate anche dalle correnti intermittenti a grande frequenza, ed il fenomeno in questi casi ha luogo così bene al polo positivo, come al negativo.

Secondo Marmier infine, le correnti continue o alternate, di bassa frequenza, distruggono le tossine batteriche con la produzione d'ipocloriti, e di cloro in seno di queste tossine, mentre le correnti d'alta frequenza non determinerebbero alcun cangiamento. Bierry, Henri e Schaeffer, avendo sperimentato sui seguenti fermenti: amilase del succo pancreatico del cane, ottenuto con iniezione di secretina, amilase del malto, amilase del succo digestivo della lumaca, diastase Taka, invertina del lievito di birra, invertina del succo di lumaca, emulsina vegetale, emulsina del succo di lumaca, lactase del succo di lumaca, lab (di Hansen), catalase del fegato (Battelli) hanno trovato che in soluzione acquosa dializzata lunghissimamente, l'amilase del succo pancreatico si è comportata come un colloide positivo mentre tutti gli altri fermenti si son mostrati colloidi negativi.

I fermenti esistono già belli e pronti sin dalla stessa vita intrauterina, e in varia misura nei vari organi.

Hallion e Lequeux hanno assodato che la stessa funzione speciale del duodeno, scoperta da Bayliss e Starling, è prestabilita prima di qualsiasi ingestione di alimenti, non soltanto nei neonati umani a termine, ma anche nel feto, ben prima ancora della nascita, e che in tal periodo presenta già la medesima ripartizione topografica che nell'adulto.

Recentemente Barbèra dalle sue ricerche in feti di cane, a varia epoca di sviluppo, ha dedotto: che l'intestino e il pancreas, fin dal loro apparire nella vita intrauterina, sono in grado di formare qualitativamente, come nella vita estrauterina, l'uno erepsina ed enterochinase, l'altro pro-fermento proteolitico, e conchiude quindi che la funzione comparisce col comparire della cellula differenziata.

Bial e Cavazzani, e più recentemente Nobécourt e Savin hanno dimostrato che l'amilase esiste nei tessuti nel feto, ma soltanto in tracce nel sangue, nel quale, appena sensibile al momento della nascita, si sviluppa rapidamente, a partire da tale epoca. L'amilase dunque del sangue materno sembra non possa passare nel sangue fetale.

La lipase, al contrario, esiste sempre nel sangue del feto secondo Hanriot e Clerc, i quali la poterono di già rilevare in un feto a cinque mesi, per cui giudicano ch'essa appare prima del quinto mese, e aumenta sino alla crescenza.

Fatto il paragone tra la lipase del sangue materno e quella del sangue fetale, su bambini nati a termine, fu trovato che le cifre date dal siero del bambino erano inferiori a quelle del siero materno.

I due AA. credono interessante far notare l'assenza d'amilase di fronte a quella costante di lipase, in proporzione di già grandissima, dall'età di cinque o sei mesi, e credono che la lipase abbia lo scopo di contribuire alla formazione dei grassi, tanto attiva nel feto a quell'età, grazie all'azione lipogenetica, messa in evidenza da uno di loro.

Avuti io stesso dei cagnolini, quasi presso a termine, estratti col parto cesareo e dissanguati colla recisione delle carotidi, feci infusi acquosi con soluzione fisio-

logica sterile dei seguenti organi, dei quali soltanto potei fare uso, cioè a dire: intestino tenue, milza, fegato, rene, cuore, polmoni, e negli infusi ricercai la lipase e l'amilase.

Della prima trovai: cmc. 0.40 (della soluzione di carbonato di soda al 2.12 ‰ su 2 cmc.) nell'intestino tenue; cmc. 0.20 nella milza; cmc. 2.30 nel fegato; cmc. 0.20 nel rene; cmc. 0.30 nel cuore; cmc. 1 nei polmoni.

Della seconda trovasi: gm. 0.070 % di glucosio nell'intestino tenue; gm. 0.061 nella milza; gm. 0.462 nel fegato; gm. 0.185 nel rene; gm. 0.092 nel cuore; gm. 0.088 nei polmoni.

Non mi sembra potersi obiettare che i fermenti siano passati direttamente dal sangue materno medesimo nei vari tessuti dei cagnetti, perchè se così fosse stato, li si sarebbe dovuti rilevare nella medesima quantità in tutti gli organi, onde il fatto contrario ci fa supporre che ogni singolo organo fabbrichi per conto suo i fermenti, e in quantità e forse anche di qualità diverse (le varie lipasi già ricordate nelle considerazioni generali) secondo la sua dignità fisiologica, e gli speciali bisogni dell'organismo.

Due fermenti c'interessano più d'avvicino pel nostro studio, lipolitico l'uno, *la lipase*, amilolitico l'altro, *l'amilase. La lipase è quel fermento che sdoppia la monobutirrina ed altri grassi artificiali in acido grasso e glicerina.*

Da tutta una serie di lavori è stato stabilito che lo sdoppiamento dei grassi non dipende esclusivamente dal succo pancreatico. Così Marcet, Ogata, Kasch hanno dimostrato che i grassi possono sdoppiarsi nello stomaco, e Benech e Guyot in una serie di lavori dimostrarono che il succo gastrico contiene una lipase che decompone la monobutirrina, e che viene distrutta da un riscaldamento a 70° per 20 minuti. Secondo essi, la decomposizione della monobutirrina, a mezzo della lipase gastrica, non cresce proporzionatamente al tempo, e tende verso un limite.

La soda diminuisce l'attività lipasica del succo gastrico, l'H Cl, nel medesimo titolo del succo gastrico, la favorisce, mentre in eccesso esercita un'azione sfavorevole.

Eschenbach, Lichtwitz, Gmeiner e Boldyreff in un lavoro eseguito nel laboratorio di J. P. Pawloff, e pubblicato nel *Rousski Wratch*, hanno dimostrato che lo stesso sdoppiamento della monobutirrina accade col succo intestinale. Un problema, ancora pochissimo studiato, e che rimonta soltanto a questi ultimi anni, è quello che riguarda lo sdoppiamento del grasso, all'infuori del tubo digerente, dai differenti organi e tessuti dell'organismo.

Il Nencki ed i suoi allievi Blanc, Panoff, Ludi hanno pei primi dimostrato che i grassi artificiali ed i sali eterei della serie aromatica possono subire lo sdoppiamento nei tessuti degli animali.

Hanriot nel 1896 trovò che il siero sanguigno del cavallo sdoppia assai energicamente la monobutirrina a 37°, e dimostrò che il siero deve questa proprietà alla presenza in esso di un fermento particolare, al quale propose il nome di lipase, e che trovò in piccola quantità in alcuni altri organi e tessuti (nei muscoli, nel corpo tiroide, nella milza e nella linfa).

Secondo le sue ricerche, fatte in collaborazione con Camus, la sierolipase si distrugge coll'ebollizione o anche a 90°, come pure dopo un riscaldamento per un'ora

a 70°-72°, e che la sua attività aumenta in ragione diretta della quantità del siero, e della durata della sua azione.

L'Hanriot ha constatato che la lipase del siero non era identica a quella del pancreas, e che estirpato questo, la lipase del sangue non diminuiva.

Egli trovò ancora che questo fermento agisce meglio in un mezzo alcalino, che in un mezzo acido, e che il fenolo ed il cloroformio non esercitano alcuna influenza sull'attività di esso, mentre l'alcool, gli alcali, e gli acidi concentrati lo distruggono.

Con un dosaggio convenzionale, egli potè con maggior precisione paragonare l'attività di questo fermento nei differenti casi, e dopo numerose esperienze arrivò a concludere che la sierolipase non solamente sdoppia la monobutirrina, ma che, in certe condizioni, ne favorisce la formazione per via sintetica.

Camus, Cohnstein, Garnier ed altri hanno osservato un'azione lipasica in tutta una serie di funghi inferiori.

Carrier studiò comparativamente l'attività della sierolipase negli animali di specie differenti.

Ch. Garnier e Fruhinsholtz su 10 campioni di liquido amniotico di donne a gravidanza e parto normali, trovarono, soltanto in due, tracce di lipase.

Tuccari e Vaccaro nelle loro ricerche eseguite nell' Istituto del prof. Viola su vari campioni di liquido amniotico di donne a gravidanza e parto normali hanno trovato non sicuramente ammissibile la lipase, evidentissima invece l'amilase, e inoltre due fermenti proteolitici, uno ad azione peptica, assai attivo, l'altro ad azione triptica, debole.

Siacci trovò la lipase nei gangli mesenterici.

Poulain ammise anche lui che i gangli mesenterici fabbricano lipase. Egli, colorando le sezioni di taglio dei gangli mesenterici coll'acido osmico, osservò che il chilo dei vasi afferenti si colora bene, ma che a furia ed a misura che il chilo s'avanzava di più negli spazi intravascolari del ganglio, e che s'avvicinava ai vasi efferenti, esso perdeva il potere di colorarsi; i gangli mesenterici dunque, a mezzo della lipase che producono e contengono, sdoppiano il grasso del chilo, che perciò non si colora più.

Lo stesso autore, modificato lievemente il processo di Hanriot, fece uno studio comparativo della proprietà lipolitica dei gangli, mesenterici ed ascellari, e potè venire alle seguenti conclusioni: 1° allo stato normale la proprietà lipolitica dei gangli, sia mesenterici che ascellari, è la medesima (nello stesso soggetto); 2° nel corso d' infezioni intestinali le proprietà lipolitiche dei gangli mesenterici diminuiscono, e sono notevolmente inferiori a quelle dei gangli periferici, mentre tutto all'inverso s'osserva nelle malattie cutanee; 3° nelle infezioni generalizzate la proprietà lipolitica dei gangli diminuisce, ed in maniera eguale nei gangli mesenterici e periferici.

Si cercò da alcuni d'applicare alla clinica i fatti conosciuti intorno alla quantità e all'intensità della sierolipase.

Achard e Clerc, partendo da sieri ch'essi considerarono normali, posero 18 come media dell'attività lipolitica del siero di sangue umano, e, passando agli ammalati, chiamarono *ortolipasici* quei sieri il cui grado lipolitico si trova compreso fra 15 e

20; *iperlipasici* quelli il cui grado lipolitico si eleva al di sopra di 20; *ipolipasici* infine quelli in cui questo resta inferiore a 15.

Essi hanno trovato nel siero, contrariamente alle previsioni teoriche, delle proprietà lipasiche pronunziate durante l' ingrassamento, e invece proprietà deboli nella cachessia. Basandosi quindi sulle loro osservazioni cliniche, essi considerano che una diminuzione rapida e notevole della sierolipase in un malato comporta una prognosi cattiva.

Carrier ha anche lui constatato maggior lipase durante l' ingrassamento; dopo la crisi, egli ha potuto sempre osservare che la sierolipase discendeva al disotto della normale, e parimente diminuzione ha rilevato nei casi di cancro, d'uremia, di tubercolosi, di miocardite, ed anche di paralisi generale.

Con siffatti risultati non concordano bene quelli ottenuti da Melis Schirru, che eseguì le sue ricerche nella R. Clinica medica di Cagliari. Questo autore dice che l' ipolipasia, piuttosto che venire considerata come segno infausto, dovrà probabilmente ricevere un' interpretazione clinica diagnostica, utile forse a spiegare l'oscuro meccanismo della monobutirrinase del siero di sangue.

Il Melis-Schirru medesimo, in un'altra pubblicazione rese noti i risultati di altre sue ricerche sulla sierolipase.

Egli sul siero di sangue, ottenuto col salasso, fece agire i raggi Roentgen per la durata anche di 30 minuti, e vide che questi non modificano per nulla il potere monobutirrinasico del siero, il che tende a confermare alla lipase del sangue la qualità d'enzima.

Doyon e Morel contestarono l'esistenza della lipase nel siero e nel sangue, fondandosi sul fatto che questi liquidi non saponificano l'olio.

L' Hanriot insorse contro tale affermazione, e in un'esperienza pubblicata verso il 1902 credette d'aver realizzato tale sdoppiamento; si prometteva ad ogni modo di potere stabilire prossimamente qual fosse la causa della mancata saponificazione dell'olio.

L'Arthus anch'egli osservò che la lipase non decomponeva del tutto i grassi naturali, e, considerando come specifica l'azione della sierolipase sulla monobutirrina, la chiamò *monobutirrinase*, denominazione che fu respinta dall' Hanriot, il quale in una comunicazione alla Società di Biologia dimostrò la legittimità del nome *lipase* al fermento saponificante del sangue.

Garnier pel dosaggio della lipase consiglia di prendere come potere lipasico la media dei risultati forniti da un primo dosaggio su uno o due cmc. di soluzione.

Loevenhart dice che l'azione riversibile della lipase permette di spiegare l'assorbimento dei grassi, esistendo il fermento lipasico in tutte le cellule della mucosa intestinale, al quale livello e sotto l' influenza del medesimo fermento si può fare sia uno sdoppiamento del grasso, sia una ricostituzione di questo corpo, secondo le proporzioni d'acidi grassi e di glicerina esistenti in queste regioni. Infatti la lipase esiste in tutti i tessuti; ma la si trova in quantità considerevole nella ghiandola mammaria e nel connettivo adiposo sottocutaneo, dove gioca una parte importante nella *lipogenesi*.

Secondo lui, la degenerazione grassa, nell'intossicazione da fosforo, non dipende da un perturbamento della funzionalità della lipase.

Comessatti ritiene che nello studio del metabolismo del grasso si debba accordare notevole importanza agli enzimi, oramai accertati, dei tessuti, e specie di quelli ricchi di adipe. E che fra le importanti attività enzimatiche delle cellule di questi, si devono prendere in seria considerazione quelli che determinano processi di scissione o di sintesi di queste sostanze e di quelle ad esse affini, e che probabilmente esistono soltànto, o per lo meno in maggior copià pei tessuti che costituiscono i depositi naturali dell'adipe.

Bitny-Schliakto studiò la distribuzione della lipase nell'organismo animale, e più particolarmente il potere lipolitico del midollo osseo dell'uomo, del cavallo, della vacca, del vitello, e del cane. Egli dimostrò ch'esiste sia nel midollo osseo, che negli altri tessuti contenenti grasso, una lipase attiva di fronte alla monobutirrina e ad altri grassi artificiali. L'attività di questo fermento, che obbedisce alla legge di Schütz-Borissof è più pronunziata nei primi stadî, e s'abbassa in seguito, man mano che s'accumulano i prodotti di sdoppiamento.

Secondo l'A., il fatto che la sierolipase d' Hanriot, le lipasi dei differenti tessuti, nonchè quelle dei tessuti patologici si comportano differentemente riguardo ad uno stesso grasso, indica che non tutte le lipasi sono identiche.

Egli infine, avendo studiato le proprietà lipolitiche di due essudati pleurici e d'un liquido ascitico, trovò che gli essudati presentarono un'attività lipolitica considerevole, e presso a poco eguale nei due casi, sia di fronte alla monobutirrina, che di altri grassi artificiali, mentre nessuna traccia di lipase manifestò il liquido ascitico.

Con l'ebollizione i due essudati perderono il loro potere lipolitico, il che indica che lo sdoppiamento dei grassi artificiali era ben dovuto all'azione diastasica.

H. J. Hamburger rinvenne in un liquido ascitico l'esistenza d'un fermento lipolitico, per l'attività del quale egli dice necessaria la presenza di globuli rossi e di ossigeno.

Loeper e Ficaï dicono che la lipase non è costante nell'urina, e che normalmente la cifra d'essa non sorpassa 2-4 gocce della soluzione titolata di carbonato di soda. Essa è nulla nelle malattie acute che non alterano il rene, ed è scarsa nella maggior parte delle malattie croniche: lesioni bulbari, fegato cardiaco, tubercolosi, actinomicosi, endocardite, gotta; è nondimeno più elevata nel diabete. Nel corso dell'albuminuria essa appare quando le cellule dell'epitelio sono in via di disintegrazione, ed accompagna la cilindruria. Nelle nefriti acute la si riscontra in proporzioni notevoli, 32-24; ed ancora più abbondantemente nelle nefriti croniche atrofiche. Assai forte è nel diabete con albuminuria, mentre è nulla nella degenerazione amiloide.

Elevazioni considerevoli d'essa di 40, 45 ed anche 50, proporzionatamente alle lesioni della nefrite acuta, producono le iniezioni sperimentali di sostanze tossiche pel rene (acido cromico, ecc.).

Un fatto interessante è l'inesistenza di parallelismo tra la lipase del sangue e quella delle urine, per cui si può trovare, per esempio, 25 nel siero e 32 nelle urine; la lipase dell'urina quindi sembra di provenienza renale. D'altronde la lipase attraversa difficilmente il rene, e le stesse iniezioni di pancreatina, mentre non modificano l'attività lipasica dell'urina, modificano invece quella del sangue.

La *lipase urinaria* quindi è un fermento *d'origine renale*, e la *lipasuria* notevole indica la *disintegrazione del parenchima renale*, dati questi utilmente applicabili in clinica.

In una recente pubblicazione gli stessi AA. confermano le già esposte osservazioni e conchiudono ancora che il rene è ricchissimo di lipase, e che mentre le iniezioni di glicogene non hanno alcuna influenza sulla lipase, quelle di adrenalina la diminuiscono, mentre quelle di pilocarpina alla dose di 5 cgr. l'aumentano assai notevolmente. La lipase, dunque, è un prodotto della cellula renale, ed innegabile è l'attività lipasica propria della glandola. La lipasuria è il segno della forte disintegrazione della glandola renale.

L'amilase è quell'*enzima che è capace di trasformare l'amido, riducendolo fino al termine glucosio.*

Con le cognizioni attuali siamo ancora ben lontani dal poter sicuramente affermare qual'è l'organo in cui essa si forma. Non c'è dubbio però che si trova in tutti i tessuti dell'organismo, e che un notevole rapporto corre fra pancreas e fermento amilolitico. Questo, di fatti, tolto il pancreas, diminuisce ma non scompare completamente dal sangue e dalle urine, il che fa pensare che non è il pancreas l'unica sede di formazione dell'amilase, ma tutti gli organi. Bernard e Magendie la studiarono nel sangue; Beschamp nell'urina sia normale che patologica; Forster nel cervello, nel succo muscolare, nel chilo e nei reni. Secondo Lepine, Leeçen e Kratschmer, il potere saccarificante si estenderebbe, in alcune condizioni, a tutte le sostanze albuminose.

La produzione dell'amilase può essere influenzata da molteplici agenti. Negli animali superiori è stato visto che la quantità d'essa dipende dal regime alimentare. I carnivori e gli erbivori, secondo Douburg, eliminano con le urine molte piccole quantità di amilase, ma possono però segregarne delle notevoli quantità con un regime amilaceo. Viceversa può la diastasi quasi completamente scomparire dal sangue del fegato e del rene con un regime erbaceo per qualche tempo prolungato.

Oltre alla qualità e quantità del cibo, bisogna tener presente, secondo alcuni, anche della ricca flora microbica intestinale, che fa variare enormemente l'atto digestivo.

L'Hecht, di fatti, studiando la *reductase* del latte, ha trovato che a latte fresco di donna aggiungendone di non sicuramente sterile, la riduzione si effettua molto più rapidamente di quando il latte è assolutamente fresco.

Recentissime ricerche però sulla *lattase* eseguite dal Sisto, fanno credere che sia l'azione diretta dello zucchero di latte sulla mucosa intestinale quella che risvegli in essa l'attività a formare della lattase indipendentemente da quelle specie di microrganismi descritti come capaci di scindere il lattosio. E l'uso del latte sarebbe sufficiente a provocare tale adattamento dell'intestino a produrre il fermento specifico sia in quegli animali (mammiferi) in cui ciò sarebbe un ritorno funzionale, sia in quegli altri (uccelli) che in nessun periodo della loro vita furono sottoposti ad alimentazione lattea, e che quindi, come ha dimostrato il Portier, non producono lattase.

Nuovi stimoli dunque determinano da per sè stessi la comparsa di nuovi fermenti, per cui non esiste una predeterminazione dei fermenti, ma si tratta soltanto di un fenomeno epigenetico.

Le sostanze medicamentose, come la floridrizina, la pilocarpina e la veratrina, aumentano a loro volta il potere amilolitico del siero di sangue; lo stesso fanno sia gli acidi minerali solforico, cloridrico, azotico e fosforico (Kjeldahl, ecc.), che gli organici formico, acetico, lattico, butirrico e citrico (Mayer), ma più i primi che i secondi; tutto all'opposto agiscono gli alcali.

Castellino e Paracca, in un lavoro sull'emodiastasi, fra le altre cose, concludono, dalle loro numerose esperienze, che il fermento saccarificante del siero aumenta in quelle condizioni morbose dell'organismo, che si accompagnano a perturbamenti della crasi, e che la sua efficacia è in misura diretta dell'entità di questi, e che inoltre l'emodiastasi è pure in rapporto alla capacità globulicida, coagulante e tossica del siero.

Controversa si presenta la questione se l'amilase debba considerarsi come un prodotto di secrezione o di semplice escrezione.

Secondo Bençancon e Labbé, la produzione dell'amilase sarebbe una funzione secretiva leucocitaria, e della medesima natura sarebbero forse vari fermenti digestivi.

Come l'enterochinase di Pawlof, così anche l'amilase proverrebbe, secondo Delezenne, dalla zona linfoide dell'intestino.

Il Konvier ritiene i leucociti come vere ghiandole fabbricanti grasso, glicogene, e capaci anche di agire sui peptoni trasformandoli in materie albuminoidi.

Il Pozerski afferma che gli organi linfoidi e i leucociti contengono una sostanza capace d'attivare il potere amilolitico del succo pancreatico e della saliva, e che questa sostanza si differenzia dalla chinase per la sua resistenza al calore.

Morendo i leucociti e disfacendosi, gli enzimi da essi passerebbero nel sangue (Castellino e Paracca, ecc.).

Il Migliacci non trova questa teoria suffragata da dati sperimentali, e si domanda, a proposito dell'amilase, se non potrebbe accadere che i leucociti assorbissero in primo tempo il fermento, e in secondo tempo, per circostanze diverse, lo rimettessero in libertà; in altri termini, se il fermento debba riguardarsi non come un prodotto di secrezione, ma di escrezione.

Egli termina il suo lavoro con le seguenti conclusioni:

1° che il fermento amilolitico è principalmente un prodotto di escrezione;

2° che perciò la sua sede principale di formazione dev'essere sopratutto l'intestino;

3° che esso deriva in massima parte dagli alimenti sotto l'influenza dell'azione microbica;

4° che di conseguenza è in rapporto con la natura degli alimenti e con la qualità e quantità di batterii contenuti in essi e nel canale intestinale;

5° che esso è maggiore nelle urine, forse perchè quivi è presumibilmente maggiore la quantità dei microbi a causa del più facile inquinamento di esse;

6° che per tali ragioni non è possibile trarre dal comportamento di esso un dato prognostico.

Nobécourt e Levin dicono che il potere amilolitico del sangue nei bambini normali appare dopo i primi mesi dalla nascita, e che la sua attività è più grande al di là dei due anni che durante il primo.

Achard e Clerc hanno trovato che la legatura del peduncolo renale eleva il potere amilolitico del siero.

Loeper e Ficaï affermano che, allorquando il rene è sano, il tasso dell'*amilase* urinaria oscilla tra 0.200 a 0.250 per 1500 grammi d'urina emessa, e ch'è abbastanza parallela a quella dell'amilase del sangue. L'una e l'altra aumentano nel periodo iniziale, diminuiscono nel periodo di stato, e si rialzano nel periodo critico delle malattie acute. E' così ch'essi ottennero gm. 0.500 alla vigilia della defervescenza, e 0.170, 0.200 nei giorni seguenti.

Come per la lipase, sperimentalmente le iniezioni di glicogene e di pilocarpina aumentano parallelamente e notevolmente l'amilase.

L'amilase urinaria pare dunque di non essere altro che il risultato della filtrazione dell'amilase sanguigua. D'altra parte, iniettando amilase pancreatica nel sangue, l'esame delle urine dà delle cifre di gm. 800 e più. Al contrario nel corso delle alterazioni renali, la ricchezza amilolitica dell'urina è in generale inferiore a quella del sangue, e tanto più, quanto più l'impermeabilità è accentuata. Esiste una vera ritenzione d'amilase, la quale è stata già indicata, come si disse, da Achard e Clerc nell'impermeabilità completa del rene, per la legatura dell'arteria renale. In un'altra pubblicazione gli stessi AA. hanno dimostrato che la sostanza corticale del rene contiene soltanto traccie di amilase, e che la piramidale n'è meno povera; le iniezioni di policarpina e di glicogene aumentano l'amilase piramidale, ma non fanno variare affatto l'attività della sostanza corticale.

In un'altra pubblicazione recente essi credono di aver dimostrato che l'amilase sanguigna proviene in gran parte dalla secrezione esterna del pancreas, assorbita lungo il tratto intestinale. Nei casi di strozzamento o di costipazione ostinata essi dicono che l'assorbimento dell'amilase aumenta, per cui si vedono sopravvenire tre fenomemi principali: diminuzione del glicogene del fegato, constatata in tutti gli animali; amilosuria, così nell'uomo come nell'animale d'esperienza; glicosuria, di cui s'è segnalata l'esistenza nell'occlusione intestinale, e la di cui origine può essere attribuita all'eccesso, nell'organismo, del fermento amilolitico.

Si è voluto da taluni domandare ai fermenti anche la spiegazione di certi fenomeni d'indole altamente biologica, come per es., dell'arteriosclerosi senile, che lo Schwalbe e l'Ewald vorrebbero attribuire appunto all'azione dei fermenti digerenti del sangue, che sarebbero, secondo loro, capaci di provocare la distruzione dellasostanza elastica.

Credo ora necessario riassumere i dati, ricavati da ognuna delle mie ricerche, e farne il paragone con quelli ottenuti dagli altri.

1° *Peso specifico.* — Quello dei trasudati oscillò da un minimo di 1005 in un caso, a un massimo di 1010 in un altro caso; in 3 fu di 1007; in altri 3 di 1009.

Secondo Mehu un versamento pleurico con P. S. inferiore a 1015 sta per un trasudato, e secondo Neuenkirchen il P. S. che non supera i 1013 è di un trasudato. Secondo Reuss, nell'ascite il P. S. è inferiore a 1012, nell'anasarca inferiore a 1010, e infine nell'idrocefalo inferiore a 1008. Il Rivalta pei trasudati ebbe la densità oscillante tra 1009 e 1014, tanto per le cavità del torace che per l'addome, 1008 in un caso di cirrosi volgare con angiocolite catarrale; 1007 in uno di nefrite parenchimatosa emorragica acuta con idrotorace destro.

Il P. S. degli essudati è stato il minimo di 1013 (liquido d'idrocele), il massimo di 1027 (liquido anche d'idrocele); nei rimanenti liquidi d'idrocele in uno fu di 1015, in due di 1018, in uno di 1019, in tre di 1023, in due di 1025.

Quello degli altri essudati, peritoneali e pleurici, fu di 1015 in due casi, di 1016 in un caso, di 1017 in cinque casi, di 1018 in altri cinque, di 1020 in due, di 1021 in altri due, di 1022 in uno, e di 1025 infine in un ultimo. In uno dei 5 casi con 1017 (osservazione 3ª il P. S. si abbassò a 1014 dopo due mesi, risalì a 1021 dopo altri due mesi.

La cifra massima dunque del P. S. nei trasudati fu di 1010; la minima negli essudati di 1013.

Il P. S. dei liquidi cistici variò da un minimo di 1002 (cisti Wolfiana) a un massimo di 1020 (meningite sierosa saccata); quello del contenuto della cisti del pancreas fu di 1010; e infine quella della cisti ovarica con torsione del picciuolo di 1019.

Il Mehu dichiara flogistici i versamenti pleurici con P. S. superiore a 1018; il Neuenkirchen con P. S. da 1017 in su, il Reuss dice che nella pleurite e nella peritonite il P. S. è superiore a 1018. Il Rivalta, nella maggioranza dei suoi casi, trovò il P. S. oscillante fra 1019 e 1022; più di rado l'osservò di 1018; una volta 1017, due volte 1016.

2° *Prova del Rivalta.* — Nei trasudati la trovai sempre negativa, eccetto in un caso (osservazione 5ª) in cui si avverò lentamente.

Negli essudati pleurici e peritoneali, in 16 casi perfettamente positiva; in due tarda e lenta; in uno da principio perfettamente positiva, nelle successive punture gradualmente tarda e lenta; in quelli d'idrocele, in quattro perfettamente positiva, in tre tarda e lenta, ma chiara; in due, oltre che tarda e lenta, appena appena accennata, e in due casi, infine, negativa.

Nei liquidi cistici, in un caso (cisti del pancreas) perfettamente positiva, ma lenta e tarda; in uno, infine (cisti Wolfiana), negativa. Nelle mani del Memmi la prova del Rivalta si è mostrata sempre di una esattezza indiscutibile, e l'hanno ritenuta un criterio differenziale molto giusto il Gramegna, il Lotti, lo Spolverini, ecc. Santini e Romano la trovarono fallita in 3 essudati. Lo stesso Rivalta attribuisce alla sua prova grandissimo valore clinico, e dice che la reazione è dovuta al precipitare di due globuline del sangue: la globulina vera o euglobulina (paraglobulina) e la pseudoglobulina, quest'ultima contenente fosforo e con proprietà affatto differenti dalle nucleoalbumine. I trasudati non la dànno pel loro minor contenuto in globuline.

Mya e Viglezio stabilirono che negli essudati aumenta la globulina a scapito della serina, mentre nei trasudati per l'aumentata pressione vascolare, la serina, che è più diffusibile, è maggiore della globulina. Il rapporto inoltre delle sostanze albuminose del siero sanguigno viene profondamente modificato dalle malattie, con aumento della globulina a scapito della serina. Vi sarebbero poi anche differenze notevoli nel rapporto fra le due specie di proteici, a seconda della sierosa interessata.

Il Rivalta dice che queste conclusioni del lavoro di Mya e Viglezio hanno grande attinenza col suo studio, e avvalorano l'identificazione da lui fatta della sostanza proteica che precipita colla sua prova negli essudati, appunto perchè le globuline del sangue sono più diffusibili attraverso ad una membrana infiammata.

Contrariamente al Rivalta, abbiamo avuto positiva la sua prova in un buon numero di liquidi d'idrocele essenziale, di adulti e di vecchi; della sua prova, sia per la facilità che per l'esattezza, non debbo che grandemente lodarmi.

3° *Reazione.* — Nei trasudati fu alcalina in tutti gli otto casi, quantunque in due leggermente.

Negli essudati, in 28 casi alcalina, di cui in uno leggermente; in due neutra (peritonite tubercolare, osservazione 11ª); artrite cronica vegetante, osservazione 18ª; in uno quasi neutra (peritonite tubercolare). Della reazione acida di uno (osservazione 10ª) non possiamo dir nulla di preciso, perchè forse sarà dipesa dalla putrefazione del liquido.

Nei liquidi cistici la reazione fu, nei primi tre casi alcalina, nel 4° (cisti Wolfiana) neutra.

Il Rivalta trovò nei numerosi liquidi patologici, da lui esaminati, la reazione quasi sempre alcalina, di rado neutra; lo Zeri in 45 casi la notò neutra in 4, acida in 3, di cui in uno leggermente, e nei rimanenti alcalina, di cui in pochi casi leggermente.

Lo Zagoumenny ricercò l'alcalinità degli essudati e dei trasudati, comparativamente a quella del sangue nei medesimi soggetti, e trovò che l'alcalinità dell'essudato è inferiore a quella del sangue, mentre che quella dei trasudati è la stessa del sangue.

(*Continua*).

---

IV.

ISTITUTO DI CHIMICA GENERALE DELL'UNIVERSITÀ DI NAPOLI

# La reazione del Günzburg: osservazioni e modificazioni

per il dott. M. BARBERIO

*Memoria premiata dalla R. Accademia delle Scienze di Napoli con uno dei premi Sementini per l'anno 1907.*

Il succo gastrico conta tra i suoi componenti essenziali l'acido cloridrico, il quale è indispensabile perchè il fermento proteolitico, la pepsina, agisca sulle sostanze proteiche per trasformarle in prodotti solubili: acido albumine, albumosi, peptoni, ai quali bisogna aggiungere, secondo l'Abderhalden (1), anche i polipeptidi. Comunque si voglia spiegare la sua azione, sia ammettendo, come una volta si credeva, che entri in combinazione colla pepsina per dare luogo ad un acido pepsincloridrico, sia, come oggi si ritiene, che prepari ed agevoli l'azione della stessa, è certo che la digestione gastrica degli albuminoidi va di pari passo colla fissazione dell'acido cloridrico, e che si arresta tosto che l'acido si sia esaurito. Risulta inoltre dalle ricerche del Kentzler (2),

(1) Zeitsch. f. physiol. Chemie, 1905, Bd. 44, p. 17.
(2) Berlin. klin. Woch., 1907, No. 33.

che esso ha il compito di distruggere la specificità degli albuminoidi stranieri e di renderli quindi atti ad essere assimilati dal nostro organismo; azione del più alto interesse biologico della quale spetta agli studi ulteriori di intendere la natura e di spiegare il meccanismo.

Nè la sua influenza si limita allo stomaco. Le ricerche del Pavloff (1), confermate da Bayliss e Starling (2) hanno dimostrato che esso favorisce ed attiva la secrezione del succo pancreatico, e vuolsi anche della bile. Ne consegue che la sua influenza sul chimismo della digestione è assai maggiore di quella che pel passato non gli si attribuisse, onde l'interesse che il suo studio presenta nel campo della fisiopatologia sia dal punto di vista scientifico, che da quello pratico.

Dei metodi proposti per la determinazione dell' HCl libero, la cui quantità dà in certo modo la misura dell'attività digestiva del succo gastrico, alcuni riguardano la ricerca qualitativa, altri la quantitativa. Un gruppo di reattivi comprende alcune sostanze coloranti, adoperate ordinariamente come indicatori, le quali in soluzione acida presentano un colore diverso da quello che mostrano in soluzione neutra. Come rappresentanti di questo gruppo si possono citare il dimetilamidoazobenzolo, proposto dal Töpfer (3), e il rosso di Congo introdotto nella pratica clinica dal Hosslin (4) e dal Riegel (5). Questi reattivi sono senza dubbio i migliori tra i tanti congeneri proposti a tale scopo, come quelli che pur essendo estremamente sensibili, resistono meglio degli altri all'azione degli elementi acidi che, all'infuori dell'acido cloridrico, si trovano o si possono trovare nel contenuto gastrico: acidi organici, acido albumine, fosfati acidi. Ma la loro specificità non è assoluta, e in certi casi che per essere rari non sono da mettersi fuori conto, in cui esistono notevoli quantità di acido lattico in presenza di tracce di acido cloridrico, o meglio, in assenza dello stesso, la reazione è così poco netta, che riesce ben difficile di decidere con questo semplice saggio, se esista o pur no dell'acido cloridrico libero.

Un reattivo basato su di un altro principio è quello proposto di recente dal Simon (6), il quale consiste nel fare agire sul liquido gastrico lo spirito di etere nitroso in presenza di una soluzione alcolica di resina di guaiaco preparata sul momento, in guisa che l'acido nitroso che si mette in libertà per la saponificazione dell'etere, ossidi e colori in bleu la tintura in un modo analogo a quel che si verifica col sangue nella reazione del van Deen. Questo reattivo è per vero molto sensibile; ma presenta lo svantaggio (riconosciuto

---

(1) Vorles. über die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden, 1898.
(2) Journal of Physiol., 1902, Bd. 28, No. 5. Rif. Biochem. Centralbl., 1903, p. 15.
(3) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 19, H. 1.
(4) Münch. med. Woch., 1886, No. 6.
(5) Deutsche med. Woch., 1886, No. 35.
(6) Berl. klin. Woch., 1906, No. 44.

anche dall'autore) di essere influenzato dall'acido lattico, per quanto occorra a tale effetto una quantità di acido che è superiore a quella che nei casi ordinari si può trovare nel contenuto gastrico.

I reattivi veramente specifici dell' acido cloridrico libero restano quindi quello del Boas (1), quello del Winkler (2) e quello del Günzburg (3), che è il più apprezzato e il più usato di tutti.

Quale sia la loro composizione e quale il modo di adoperarli non è necessario ripetere: tutti i libri di chimica fisiologica e di chimica clinica ne dànno notizia. In rapporto alla sensibilità è quello del Günzburg che merita la preferenza. Il reattivo del Boas, che l'autore ritiene essere equivalente al primo, e che nella scala del Krukenberg (4) figura nello stesso grado, non solo è meno sensibile (non ho mai avuto risultati nettamente positivi con soluzioni acide di un titolo superiore all' 1 : 15,000), ma è di applicazione meno agevole.

Anche la sensibilità del reattivo del Winkler, il quale è null'altro che una modificazione di quello del Molisch, non eguaglia quella del reattivo del Günzburg, ragione per cui il suo uso nella pratica clinica è assai limitato.

Però, se il reattivo del Günzburg la vince su quelli del Boas e del Winkler, rispetto al dimetilamidoazobenzolo e al rosso di Congo la sua inferiorità è tale, da rendere superfluo qualsiasi confronto. Tanto è vero, che malgrado la sua elettività, che lo rende tuttora pregiato agli occhi di molti, oggi viene adoperato meno volentieri e meno spesso che pel passato. Nè la modificazione proposta ultimamente dallo Steensma (5), la quale consiste nella sostituzione della fluoroglucina colla florizina e rappresenta un perfezionamento non trascurabile del liquido originario, è da tanto, da far mettere il reattivo del Günzburg, se non alla pari cogli altri due, a una non grande distanza.

Mi è sorta quindi l'idea di cercar di sostituirlo con qualche altro di pari elettività, ma di maggior sensibilità, che servisse meglio ai bisogni della pratica. I tentativi fatti a tal uopo non hanno dato finora risultati soddisfacenti; però nel corso del mio studio, avendo dovuto tante e tante volte provare e riprovare col reattivo del Günzburg, modificando la composizione e le condizioni dell' esperimento, son venuto a capo di qualche risultato che val la pena di riferire.

Anzitutto poche parole sul meccanismo della reazione del Günzburg sul quale i trattati speciali, dai più modesti a quelli di maggior mole e di maggior fama, serbano un non lodevole silenzio.

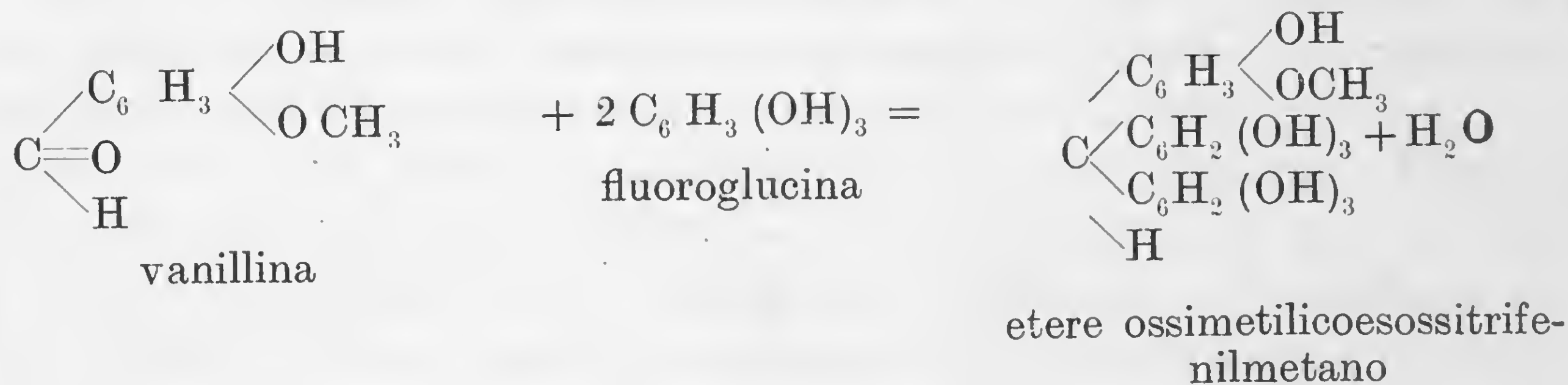
---

(1) Centralbl. f. klin. Med., 1888, No. 45.
(2) Centralbl. f. innere Med., 1897, No. 39.
(3) Centralbl. f. klin. Med., 1887, No. 40.
(4) Inaug. Diss., Heidelberg, 1888.
(5) Tijdschr. voor Geneesk. No. 3. Rif. Semaine méd., 1907, No. 40.

Il Günzburg trasse l'idea del suo reattivo dai lavori del Wiesner (1) e del Singer (2), i quali avevano constatato che una soluzione di fluoroglucina in acido cloridrico colora in rosso la lignina, colorazione dovuta alla vanillina che accompagna costantemente le fibre legnose. Il composto che in seguito a questa reazione si forma è un derivato del trifenilmetano, e propriamente il suo etere esossiossimetilico.

Il Günzburg, cambiando le condizioni dell'esperienza, invece di ricercar la vanillina colla soluzione fluoroglucincloridrica, pensò di ricercar l'acido cloridrico col miscuglio di vanillina e fluoroglucina. Le due sostanze reagiscono nel rapporto di due molecole del fenolo per una di vanilina, e la combinazione avviene mediante la sostituzione dell'ossigeno aldeidico con due radicali fenolici. L'acido cloridrico non entra in combinazione, ma agisce come un semplice mezzo di condensazione. La reazione è espressa dalla seguente formula:

$$C \begin{cases} C_6 H_3 \begin{cases} OH \\ O\,CH_3 \end{cases} \\ O \\ H \end{cases} + 2\, C_6 H_3 (OH)_3 = C \begin{cases} C_6 H_3 \begin{cases} OH \\ OCH_3 \end{cases} \\ C_6 H_2 (OH)_3 \\ C_6 H_2 (OH)_3 \\ H \end{cases} + H_2O$$

vanillina — fluoroglucina — etere ossimetilicoesossitrifenilmetano

Dato questo modo di combinazione che ricorda quello delle ftaleine, mi è sorta l'idea di far reagire da un lato la vanillina con altri fenoli, e dall'altro la fluoroglucina con altre ossialdeidi aromatiche.

Credo che sia superfluo di esporre dettagliatamente i risultati delle tante esperienze da me eseguite col far variare ora i costituenti del reattivo, ora il rapporto di combinazione degli stessi, ora le proporzioni tra il reattivo e il liquido gastrico, ora la temperatura alla quale si compie l'evaporazione, e così via. I particolari giovano, anzi sono indispensabili, quando servono a fissare l'andamento particolare di una esperienza, condotta con tecnica nuova ovvero in condizioni speciali; nel caso mio, invece, non servirebbero ad altro che a dar maggiore estensione al lavoro allo scopo di aumentarne il pregio agli occhi di chi ama giudicare gli scritti scientifici dalla mole. Sorvolando quindi sui dettagli, mi limito a riferire la parte sostanziale delle mie indagini.

Quanto al rapporto di combinazione dei due costituenti, ho potuto con-

---

(1) Sitzung. d. Akad. d. Wiss., Wien, Bd. 77, 1878.

(2) Monatsh. d. Chemie, Bd. 3, 395, 1882.

statare che esso presenta una latitudine considerevole; ma i limiti tra i quali si ottengono i risultati migliori sono dati dal rapporto di 1-2 molecole dell'ossialdeide per due molecole del fenolo. Tra questi limiti la differenza dei risultati è così lieve, che è difficile dire qual sia la formula da preferirsi.

Anche la temperatura dell'evaporazione può variare tra limiti piuttosto estesi, senza notevole discapito dei risultati; pure è bene di attenersi ad una temperatura che si aggiri attorno ai sessanta, se si vuole che la reazione proceda nel modo migliore.

Per quel che riguarda la composizione, i miei saggi hanno avuto una doppia direttiva: da un lato sostituire alla fluoroglucina alcuni fenoli analoghi, lasciando immutata la vanillina, e dall'altro canto associare alla fluoroglucina altre ossialdeidi aromatiche in luogo della vanillina.

La prima serie di esperienze riguarda la sostituzione della fluoroglucina anzitutto coll'acido pirogallico, e poi coi tre fenoli bivalenti: pirocatechina, resorcina, idrochinone, e con l'acido fenico. In tutti questi casi ho cambiato di continuo il rapporto dei costituenti, sempre nell'intento di accertare se per avventura non ne esistesse uno che desse risultati migliori di quello proposto dal Günzburg; ma la comparazione col reattivo ordinario è stata sempre eseguita in condizioni identiche, in modo da escludere che la somiglianza o dissomiglianza dei risultati potesse tenere ad altra causa che non fosse quella della composizione diversa dei reattivi.

L'acido pirogallico reagisce al pari della fluoroglucina con l'HCl libero; ma la sua sensibilità è di molto inferiore a quella del suo isomero, e non va al di là del 3:1000 di HCl, ossia di un grado acidimetrico che si avvicina a quello riconosciuto dall'Umber (1) nel succo gastrico normale dell'uomo. Lo stesso si dica dell'acido fenico, il quale pur reagendo in modo analogo alla fluoroglucina e all'acido pirogallico, sorpassa di poco la sensibilità di quest'ultimo e quindi neppur esso risponde ai bisogni della clinica.

Il comportamento dei fenoli bivalenti presenta differenze sostanziali, secondo che si tratta del composto orto, del meta o del para. L'idrochinone non si risente quasi per niente dell'azione dell'acido cloridrico libero, la pirocatechina poco, mentre la resorcina ha una spiccata sensibilità che è eguale, se non superiore, a quella della fluoroglucina. Un'azione analoga alla resorcina, per quanto un po' meno spiccata, è mostrata dal suo metilderivato, l'orcina.

In che modo la varia posizione degli ossidrili influisca sul risultato della reazione, è quel che, allo stato delle nostre conoscenze sulla isomeria,

---

(1) Berl. klin. Woch., 1905, No. 3.

conoscenze quanto mai imperfette, non è possibile nonchè precisare, neppur accennare. Contentiamoci quindi di constatare i risultati, sorvolando sulla spiegazione.

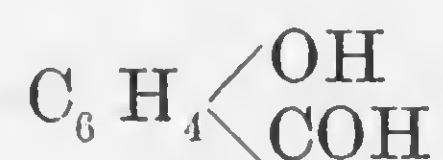
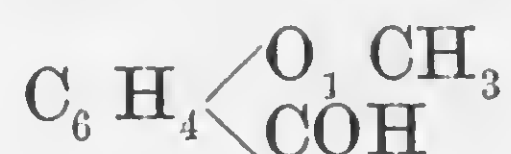
Dall'insieme di questi saggi risulta che ad eccezione dell'idrochinone, gli altri fenoli si comportano in modo analogo verso la vanillina in presenza di HCl libero, per modo che la loro azione può ritenersi come una proprietà generale del gruppo fenolico.

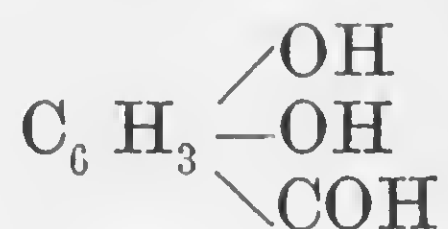
Un'altra serie di saggi ha avuto per iscopo di stabilire se associando alla fluoroglucina altre ossialdeidi aromatiche affini alla vanillina, si ottengano o meno risultati analoghi. Anche in questo caso ho fatto reagire le due sostanze in proporzioni differenti, ed anche in questo caso mi son dovuto convincere che le proporzioni più convenienti sono quelle di una molecola dell'ossialdeide per una o due del fenolo.

L'aldeide salicilica,

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown COH\end{matrix}$$

e l'aldeide anisica,

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup O_1 CH_3 \\ \diagdown COH\end{matrix}$$

reagiscono entrambe colla fluoroglucina in presenza di acido cloridrico; ma nè l'una nè l'altra raggiunge la sensibilità della vanillina, e oltre la diluizione dell' 1 : 10,000 la loro azione è incerta e quindi praticamente trascurabile. L'aldeide protocatechica, invece,

$$C_6H_3\begin{matrix}\diagup OH \\ -OH \\ \diagdown COH\end{matrix}$$

presenta un comportamento identico, sia per ciò che riguarda la sensibilità, che per quel che riguarda la nettezza della reazione. Se v'è differenza tra esse è unicamente dovuta al prezzo, che essendo maggiore nell'aldeide protocatechica, assicura all'altra un uso più largo nella pratica clinica.

Risulta da queste prove che la proprietà di reagire coi fenoli non è esclusiva della vanillina, ma che, a parte la maggiore o minore energia, è divisa da altre ossialdeidi aromatiche, e può quindi considerarsi come un attributo del gruppo ossialdeidico.

Ho detto come fra tutti i fenoli capaci di reagire colla vanillina sia la resorcina quello che a parer mio presenta i maggiori vantaggi. Un primo

vantaggio è rappresentato dall'alterabilità del reattivo, la quale in presenza di fluoroglucina è assai maggiore che in presenza di resorcina, tanto che è possibile di conservare il liquido per più settimane senza che nulla perda della sua spiccata sensibilità.

Inoltre, la colorazione del residuo che col reattivo ordinario è rossa e si presenta in forma di anelli concentrici la cui estensione è presso a poco pari a quella del liquido originario, con quello preparato colla resorcina è rosso-violetta, e si riduce ad una piccola macchia uniforme che resta nel fondo del vetro d'orologio o della capsula adoperata per l'evaporazione. Nel primo caso la colorazione si produce a mano a mano che il liquido si evapora ed è accompagnata dal colore gialletto che lascia il reattivo per conto proprio; nell'altro non si manifesta che quando il liquido si sia tutto evaporato, e non v'è nessun altro colore che la disturbi essendo il residuo del reattivo perfettamente incoloro.

Quanto alla sensibilità si può dire che si equivalgano.

Usati nel modo solito non si risentono dell'azione dell'acido cloridrico ad una diluizione superiore all'1 : 20,000; ma modificando opportunamente le condizioni dell'esperienza si può giungere ad avere risultati positivi ad una diluizione cinque volte maggiore. Invece di mescolare il reattivo ed il liquido gastrico a volumi eguali, giusta le norme oggi in uso, si mescolino nella proporzione di un volume del reattivo per due o tre volumi del liquido gastrico e si evapori a secchezza ad una temperatura che si aggiri intorno ai sessanta. Per solito eseguo il saggio con tre gocce del reattivo e cinque del liquido gastrico; proporzioni le quali mentre garentiscono un risultato nettamente positivo, pur quando si abbia da fare con una soluzione acida al centomillesimo, non tolgono troppo tempo, come accadrebbe se il liquido da evaporare fosse in quantità tre o quattro volte maggiore.

Se il risultato è indeciso, v'è modo di renderlo più evidente aggiungendo al residuo una nuova quantità di liquido acido, e riportando a secchezza, aggiunta che si può ripetere più volte ottenendo risultati sempre migliori. Talvolta succede che la colorazione non si renda visibile che dopo la terza o la quarta evaporazione, per modo che si possono constatare tracce di acido altrimenti irriconoscibili.

I fosfati acidi, contrariamente a quel che si ritiene, non sono completamente senza azione sul reattivo ordinario, come pure, sebbene ad un grado minore, sul reattivo preparato colla resorcina; occorre però che si trovino in una quantità notevole, superiore di molto a quella che possono raggiungere nel contenuto gastrico.

Uno degli addebiti, che non si può dire infondato, fatto al reattivo del Günzburg è quello della sua facile alterabilità, tanto da obbligare a prepararlo volta per volta, con perdita di tempo e con sciupio di sostanze. Si può

ovviare a questo inconveniente facendo due soluzioni, una di vanillina e l'altra di fluoroglucina in alcool a 96° e conservandole separatamente, per mescolarle nelle proporzioni dovute nel momento in cui servono. Si sciolgano a tal uopo 10 gr. di vanillina in alcool e si porti il volume della soluzione a 100 cmc. Dall' altro lato si sciolgano gr. 10,6 di fluoroglucina in alcool della stessa concentrazione e si porti egualmente a 100 cmc. Un centimetro cubico della prima soluzione conterrà 10 centigrammi di vanillina, e due della seconda gr. 0,212 di fluoroglucina; per modo che mescolandole in questo rapporto si ottiene il reattivo nelle proporzioni volute.

La quantità di fluoroglucina da me indicata non corrisponde a quella segnata nei libri, che è di gr. 0,20, però è la quantità giusta, dedotta dal rapporto di combinazione delle due sostanze. Le due soluzioni, purchè vengano conservate in recipienti colorati, si mantengono inalterate per molti mesi.

Volendo sostituire l' aldeide protocatechica alla vanillina, il titolo della soluzione di fluoroglucina va modificato leggermente, in modo che 2 cmc. della soluzione contengano gr. 0,234 del fenolo, ciò che si ottiene facendo una soluzione che ne contenga gr. 11,7 invece di gr. 10,6 %. Infine usando la resorcina in luogo della fluoroglicina, la soluzione sarà fatta nel rapporto di gr. 7,215 %, e il reattivo sarà preparato nel modo solito, mescolando 1 cmc. della soluzione di vanillina con 2 della soluzione di resorcina.

Seguendo queste norme la reazione del Günzburg senza nulla perdere della sua elettività, guadagna tanto in sensibilità, da diventare una delle prove più sicure e più squisite dell' acido cloridrico libero.



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XV. Roma, settembre 1908 Vol. XV-M. (fasc. 9).

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

**SOMMARIO.**



I.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Sassari
diretto dal prof. A. Conti

## Cancro cirrosi del fegato con infiltrazione neoplastica dei nervi e delle arterie

### Studio clinico ed anatomo-patologico

del dott. ANDREA CONTI, assistente.

(Con una tavola).

Un caso di cancro cirrosi con infiltrazione neoplastica dei nervi e delle arterie del fegato, ha dato occasione al mio lavoro. Le osservazioni anatomiche che ho fatto sopra un'alterazione morbosa che è tuttora oggetto di ricerche, potranno forse recare un piccolo contributo alla conoscenza di una neoplasia che, studiata per la prima volta da un italiano, è oggi dai nostri clinici illustrata nel campo della diagnosi e della pratica. Prima di riferire i risultati delle mie osservazioni, credo del caso dare un rapido sguardo bibliografico alla questione, seguendo l'ordine cronologico.

***

Si deve al Corazza (1), che scrisse nel 1867, la prima osservazione esatta e completa di un caso di cancro cirrosi. Nella storia ch'egli riporta, nota come il neoplasma, di natura cancerosa, fosse in un lobo, e la cirrosi nell'altro, e, con una mirabile perspicacia, anticipando le discussioni che si fanno oggi, si mosse il quesito circa i rapporti nei quali stanno i due processi, cirrosi e neoplasma.

Molti sono gli autori che si occuparono degli epiteliomi del fegato e ci diedero la descrizione di tumori che chiamarono adenomi, adenoidi, adeno-

carcinomi, adenomi racemosi. Fuori d'Italia ne scrissero diffusamente Griesinger, Rindfleisch, Eberth (1864), Lanceraux (1868), Dubrac (1872), Kelsch e Kiener (1876), Makomed (1877), Giesberg (1879), Laveran (1880), Sabourin (1881), Greenisch (1882), Paulowsky (1884), Hanot e Gilbert (1888), Pilliet (1892), Siegenbeek (1894), Bezançon e Page (1895), Engelhardt (1898), Henry Fraser, Clan, Thomson, Cloin Theodor, Rolleston, Chappet e Georges (1901), Runte (1902), Perntz Felix, Herxheimer, Gothold (1903) (2), e molti altri che non ho potuto consultare. Nelle descrizioni di questi tumori si nota spesso che alcuni presentavano indurimento cirrotico (come i casi di Kelsch e Kiener), e in altri, insieme alle forme tubulari erano le forme alveolari.

Si può credere che, nel passato, molti tumori descritti come adenomi del fegato, non fossero che carcinomi. Notiamo che, fra gli adenomi, furono descritti i maligni, i quali evidentemente doveano essere adenocarcinomi.

Fowler aveva descritto incompletamente un carcinoma cirroso (1882), Williams (3) una cirrosi con carcinoma somigliante un'adenoma, Babes (4) un cancro con cirrosi annulare (1881), Bamberger, Liebermeister, Frerichs (5), trovarono riuniti cancro e cirrosi, ma le loro descrizioni sono indeterminate, e talune lasciano dubbi sulla diagnosi.

E' dopo Weigert (6) e Perls (7) che cominciarono a riguardare questi tumori come carcinomi, e specialmente dopo il classico lavoro di Gilbert e Hanot, che gli adenomi si fecero scarsi, e si moltiplicarono le osservazioni di carcinomi primitivi con cirrosi. Gilbert fu il primo a constatare che molti tumori descritti come adenomi, erano carcinomi, per cui dopo l'opera di lui e di Hanot, l'adenoma associato alla cirrosi è divenuto un gruppo speciale da essi chiamato cancro cirrosi, neoplasma distinto dalle altre due forme di cancro primario del fegato, il massivo ed il nodulare. Questa concezione è di molta importanza, poichè riforma il concetto che, prima di essi, si avea di questo neoplasma del fegato, e stabilisce l'associazione fra carcinoma e cirrosi.

Richiamata l'attenzione degli studiosi su questa forma morbosa, le osservazioni si moltiplicarono negli ultimi anni, e non furono scarsi nella materia i lavori della scuola italiana, tendenti più specialmente a chiarire le difficoltà istogenetiche, e quelle della patogenesi e della diagnosi clinica.

Illustrarono l'argomento Testi e Ceci (1880), Brigidi e Banti (1881), Rovighi (1883), Pennato (1884), Bonome (1889), Cattani (1890), Brazzola (1891), Cantù (1893), Galvagni (1894), Pennato e Senna (1896), Pennato (1897), Gabbi e Cardiie (1899), Fabris, Gabbi, Barbacci, Jona (1900), Bonome, Zinno, Jona (1901), Cesaris Demel, Pepere, Sotti (1902), Cantieri (1904), Rollino, Mattirolo, Rubinato, Grolino, Bindi (1905) (8), e tanti altri che non ho potuto consultare.

Le difficoltà che circondano l'argomento giustificano l'attenzione che ha richiamato e il paziente lavoro compiuto intorno ad esso. Infatti, a comin-

(2)

ciare dalla classifica di Hanot e Gilbert, essa può accettarsi in modo provvisorio, ma non trova giustificazione nel fatto, poichè alle tre forme di cancro primitivo del fegato, non corrispondono differenze istogenetiche nette e costanti; frequentemente invece troviamo nello stesso tumore egualmente diffuse le forme trabecolari, le alveolari e adenomatose, e tutte le transazioni possibili da una forma nell'altra.

Neppure vi è accordo nei riguardi della istogenesi del neoplasma, nè sui rapporti fra carcinoma e cirrosi, come si vedrà nel corso del lavoro.

***

S... A..., nativo di Sassari, vedovo con prole, d'anni 60, di professione bracciante, viene ricoverato nello spedale il 19 agosto 1903.

Genitori e fratelli morti in età molto avanzata per malattie non precisabili. Sa di aver avuto le comuni malattie esantematiche della prima infanzia. Fu colpito a 42 anni da febbri malariche a tipo quotidiano, delle quali guarì dopo due mesi di cura, nè più vi ricadde. Fece il militare per 11 anni. Assicura di non essere stato mai contagiato di malattie veneree e sifilitiche. Non fu mai forte bevitore e fumatore.

Giovanissimo contrasse matrimonio, ma tanto la moglie, quanto i quattro figli che nacquero da questa unione, morirono dopo qualche anno di tubercolosi polmonare.

Riprese moglie, la quale soccombette in parto; sopravvive invece il figlio, che è un giovinetto di 15 anni, che conserva allo sterno le traccie d'una sofferta osteoperiostite.

Fino a qualche mese fa potè esercitare il suo faticoso mestiere, ed era anzi un tipo di robustezza e di salute. Visse sempre in discrete condizioni igienico-alimentari.

I primi disturbi ai quali si connette la presente malattia, risalgono a tre mesi. Riferisce che una sera fu colto da lievi dolori che localizzò specialmente in corrispondenza della regione epigastica; questi dolori cessarono nella notte. Dopo una decina di giorni di benessere completo, cominciò ad avere inappetenza, senso vago di peso all'epigastrio e qualche scarica diarroica. Per consiglio del medico fece allora una cura lattea, e i disturbi parvero attenuarsi. Dopo due mesi fu preso da senso di debolezza generale e da violenti dolori allo ipocondrio destro, diffusi allo epigastrio e all'addome. Non aveva tosse, nè febbre, l'appetito era scomparso e la diarrea si alternava spesso con la stitichezza. Fu verso la metà del terzo mese, dall'inizio dei primi sintomi subbiettivi, che per la prima volta notò che le congiuntive bulbari assumevano una leggera tinta giallognola, e si avvide del progressivo dimagramento.

Al momento del suo ingresso nella sala medica di questo ospedale civile, accusa debolezza generale, inappetenza, senso di prurito alla cute, dolori forti alle regioni indicate e dei quali pare che l'ammalato solamente si preoccupi; la temperatura e il respiro sono fisiologici.

Il 22 agosto si redige questo stato presente: persona d'aspetto defedato, di intelligenza e memoria svegliata con sensorio integro. Non cefalea; pupille uguali e reagenti alla luce e all'accomodazione. Statura alta, scheletro regolarmente sviluppato, masse muscolari ancora discrete, pannicolo adiposo scarso, cute lievemente itterica e squamosa, sollevabile in larghe pieghe, mucose visibili pallide, lingua patinosa, polso debole e lento, respiro e temperatura normali.

Presenta ventre a barca con protezione delle pareti addominali alla palpazione e con accentuazione della sensazione dolorosa alla pressione. Alla percussione, sull'addome si ha suono timpanico su tutta la regione mediana, lieve smorzamento sulle pareti laterali e più declivi, e precisamente all'esterno del prolungamento delle emiclaveari; non esiste senso di fiotto.

In alto il limite di ottusità assoluta del fegato è sulla emiclaveare al margine superiore della VI costa, sull'ascellare media alla VIII, sull'ascellare posteriore alla IX, sulla scapolare alla X. Il limite inferiore sulla mediana sorpassa di due centimetri la emixifombelicale, incrocia l'arco costale in corrispondenza della parasternale destra, e l'emiclaveare al margine inferiore della VIII costa, tocca sulla ascellare media la X costa, e sull'angolare della scapola la XI. Palpando verso la linea mediana l'organo sotto gli atti respiratori profondi, pare di sentire una superficie granulosa. Approfondendo le dita al di sotto dell'arco costale, od esercitando una discreta pressione sulla regione epatica, si provoca notevole dolore.

Il limite superiore dell'aja di ottusità splenica è sull'ascellare posteriore al margine inferiore della VII costa, quello inferiore deborda di un centimetro dall'arco costale; il polo anteriore sorpassa di due centimetri l'ascellare anteriore; è palpabile e dura.

Cuore in condizioni normali; lieve iperfonesi sulle regioni antero-laterali ed apicali dei polmoni.

Le urine del 24 agosto dànno questo risultato: quantità cmc. 800, densità 1.024, reazione acida, colore giallo-rosse, albumina assente, albumosi assente, uroeritrina abbondante, pigmenti biliari presenti, indacano abbondante, diazoreazione negativa, urea 14 ‰. Il centrifugato fa osservare abbondanti urati amorfi, qualche cristallo di ossalato di calcio, rari corpuscoli bianchi, cellule vescicali colorate in giallo.

Il 26 agosto, alle ore 10, si fa l'esame del sangue. Si ha: emometria 60, globuli rossi 3,200,000, globuli bianchi 14,000, valore globulare 0.93, $B.R = 1 : 228$. La percentuale delle varie forme di globuli bianchi è questa: leucociti polinucleari neutrofili 78 %, leucociti eosinofili 2 %, grandi mononucleari 9 %, forme di passaggio 2 %, linfociti piccoli 3 %, linfociti grossi 6 %, mastzellen assenti. A questo esame, praticato due ore prima del pasto principale, seguì un secondo conteggio un'ora e mezzo dopo il pranzo, e si potè constatare che l'iperleucocitosi digestiva è presente (da 14,000 a 22,000).

Nei primi giorni di degenza l'ammalato accusa estrema debolezza, ha forti dolori all'ipocondrio destro, irradiantisi all'epigastrio e all'addome, qualche scarica diarroica, anoressia, urine scarse (da 800 a 1000 cmc.) fortemente itteriche; temperatura 36.5-37.2; polsi 64; respiri 17.

Dopo sei giorni di regime alimentare costante (consistente in due litri di latte, due minestrine, due uova), si pratica per tre giorni di seguito (29, 30, 31 agosto) il dosaggio delle sostanze azotate eliminate colle urine. Le cifre che riporto sono la media dei tre giorni di esame: quantità 850, colore itterico, reazione acida, densità 1022, albumina assente. N. Totale grm. 8.680, N. ureico grm. 6.220, N. ammoniacale grm. 1.22250, $NH_3$ grm. 1.4875, $\frac{NU}{NT} = 71.4\ \%$, $\frac{NNH_3}{NT} = 1.41\ \%$.

L'ammalato si mantiene stazionario per qualche giorno, solo l'itterizia si accentua sempre più, tanto che la pelle ha assunto un colore verde bruno.

Il 16 settembre praticai la nota prova del bleu di metilene. Iniettai sotto cute 5 cgm. di bleu in soluzione in 2 $cmc^3$. di acqua distillata. Preferii la iniezione alla ingestione perchè l'assorbimento sarebbe stato sicuramente in-

fluenzato dallo stato dello stomaco. Raccolsi le urine ad intervalli regolari, dapprima ogni quarto d'ora, poi di ora in ora. Il cromogeno comparve dopo 20 minuti, e dopo un'ora e mezzo il bleu in natura. Presto si notano oscillazioni rilevanti, e così constato una prima intermittenza nella sesta ora dopo la iniezione. A questa segue un periodo di sei ore nelle quali l'urina ridiventa verde. Si ha una seconda intermittenza nella dodicesima ora che dura fino alla diciannovesima ora. Ricomparsa del bleu in natura dalla diciannovesima alla ventiduesima ora. Segue la scomparsa definitiva, mentre continua il passaggio del cromogeno per altre sedici ore.

Si ebbe nel complesso eliminazione del bleu in natura per diciassette ore, ed eliminazione del cromogeno (costante anche nelle intermittenze del bleu in natura) per trentotto ore.

Contemporanea alla intermittenza della eliminazione del bleu in natura, trovai eliminazione urinaria a tipo dissociato, eccezione fatta per l'urea, la cui eliminazione non fu costantemente parallela a quella degli altri materiali solidi della urina.

Il 25 settembre somministrai a digiuno del glucosio (grammi 125 di sciroppo), facendolo ingerire in una sola volta. Il glucosio fa dimostrabile in modo evidente col Trommer, il Nyländer, la fenilidrazina.

Il 2 ottobre comparvero edemi agli arti inferiori, e nella prima quindicina del mese si fanno questi rilievi: l'addome diventa teso ed aumenta di volume per presenza di liquido, si fanno molto appariscenti le vene sottocutanee, le condizioni generali dell'infermo precipitano. I dolori sono diminuiti, si aggrava però l'anoressia e l'astenia.

Compare albumina nelle urine, abbondante l'urobilina e i pigmenti biliari, urea sempre bassa. Lievi oscillazioni tra la temperatura del mattino e quella della sera (37°.1-37°.7) (36°.8-38°). Polsi 64-68-76. Respiri 20-24.

La cute ha assunto un colore bruno più intenso. Il 19 ottobre prima ed ultima paracentesi: si estraggono 4 litri di liquido siero emorragico.

Nella notte del 23 l'infermo si aggrava, ha delirio e febbre a 38°.5. Nelle prime ore del 24 ottobre entra in coma, e nella giornata muore.

* * *

L'autopsia fu eseguita 26 ore dopo la morte.

Cadavere di sesso maschile, dell'apparente età di anni 60, sviluppo scheletrico regolare e forte, rigidità cadaverica scomparsa, edema dei piedi e delle gambe. Cute sottile, di colorito verde scuro, capelli grigi, congiuntive giallo-verdastre, pannicolo adiposo scomparso, muscoli sottili e flosci, profonda emaciazione.

Calotta cranica spessa, diploe abbondante. La dura madre poco tesa, il seno longitudinale superiore, vasi della dura e della base quasi vuoti di sangue. Cervello normale per forma e consistenza, la pia si svolge con facilità. Poco siero giallastro nei ventricoli laterali, tutta la massa cerebrale lievemente tinta in giallo.

I polmoni collabiscono, presentano enfisema dei margini anteriori e degli apici e imbibizione di siero sanguigno nelle parti posteriori. Il cuore è flaccido, di colore gialliccio, i ventricoli dilatati contengono piccoli grumi di sangue, così pure i seni, le valvole aortiche e la mitrale sono ispessite, qualche piccola piastra ateromatosa sulla aorta.

L'addome contiene due litri di un liquido siero-emorragico, il peritoneo è chiazzato di macchie brune e gialle, ecchimosi sulla mucosa dello stomaco che è vuoto, intestino retratto. Reni di poco ingrossati, duri, verdastri, la sostanza midollare è bluastra, la capsula si svolge con facilità tranne in qualche punto. Capsule soprarenali, pancreas, ghiandole mesenteriche e retroperitoneali, normali.

Il fegato non ha aderenze con le parti vicine, è duro, di colore verde, il lobo sinistro è granuloso, pesa gm. 1,100. Sono pervi i grossi canali biliari, la cistifellea contiene poca bile nerastra, le ghiandole dell'ilo sono ingrossate, dure, giallo-verdastre; porta dilatata.

Inciso il lobo destro del fegato, la superficie del taglio apparisce verde-oscura, e nella parte esterna di essa si vede un nodulo bianco-giallastro, consistente, della grandezza di un uovo di pollo, che arriva sino alla capsula senza interessarla e oltrepassarla. Il nodulo si irraggia a ventaglio entro il parenchima epatico, mandando dei tralci che si dirigono all'ilo, alla periferia dell'organo, o formano delle piccole isole intorno al focolaio principale (v. tavola). Il lobo sinistro è granuloso, duro, la superficie di sezione ha colore verde, è molto sviluppata la rete connettivale. I gangli dell'ilo presentano sulla superficie del taglio la stessa apparenza del nodulo del lobo destro. La milza è alquanto ingrandita, la capsula opacata, la polpa pallida e poco consistente.

Diagnosi anatomica: anemia del cervello e delle meningi, degenerazione grassa e dilatazione dei ventricoli del cuore. Enfisema ed ipostasi polmonare, idrope ascite, edema degli arti inferiori, splenite e perisplenite, imbibizione biliare degli organi. Rene da stasi, cancro cirrosi e marasmo.

***

I pezzi del fegato sul quale versò l'esame istologico, furono tolti, nel lobo destro, dalla zona nella quale il tumore si confonde con la parte del fegato apparentemente sana, dal centro del tumore, dall'ilo. Nel lobo sinistro furono tolti dalla superficie dell'organo, comprendendovi la capsula, e dal parenchima.

Fissati in liquido di Foà, formalina, acido osmico, alcool, furono inchiusi taluni in paraffina, altri in celloidina. Con questa ultima maniera di inclusione si ebbero i migliori preparati, perchè i pezzi erano alquanto disgregabili. I colori adoperati furono l'ematossilina ed eosina, il picro e litio carminio, il carminio alluminato e glicerina formica, la pirosina, il Gieson, la purpurina, il metodo Marchi. Buone colorazioni nucleari e di dettaglio si ebbero con l'ematossilina facendo passare rapidamente i tagli così colorati, in una soluzione acquosa di acido picrico.

Esaminando i tagli col piccolo ingrandimento, si vede subito che il tumore si avanza e invade il tessuto epatico apparentemente normale, con propaggini connettivali a forma raggiata, che investono la ghiandola in tutta la periferia del tumore.

Nei limiti fra tumore e tessuto epatico apparentemente sano, è chiaro ed

( )

evidente il passaggio diretto delle cellule epatiche nelle cellule neoplastiche. Il connettivo radiato s'ingrossa, le cellule epatiche si dispongono in fila tra le fibre di questo connettivo, quindi il nucleo si ingrossa, e poi le cellule diventano iperplastiche, perdono la forma poligonale, pure conservando sempre alcuni caratteri delle cellule. Qui si ha la formazione di piccoli alveoli contenenti una, due o tre cellule neoplastiche, alveoli che progredendo si fanno più larghi e contengono numerose cellule grosse, sformate, conservanti ancora il colore delle cellule epatiche (figura 1ª).

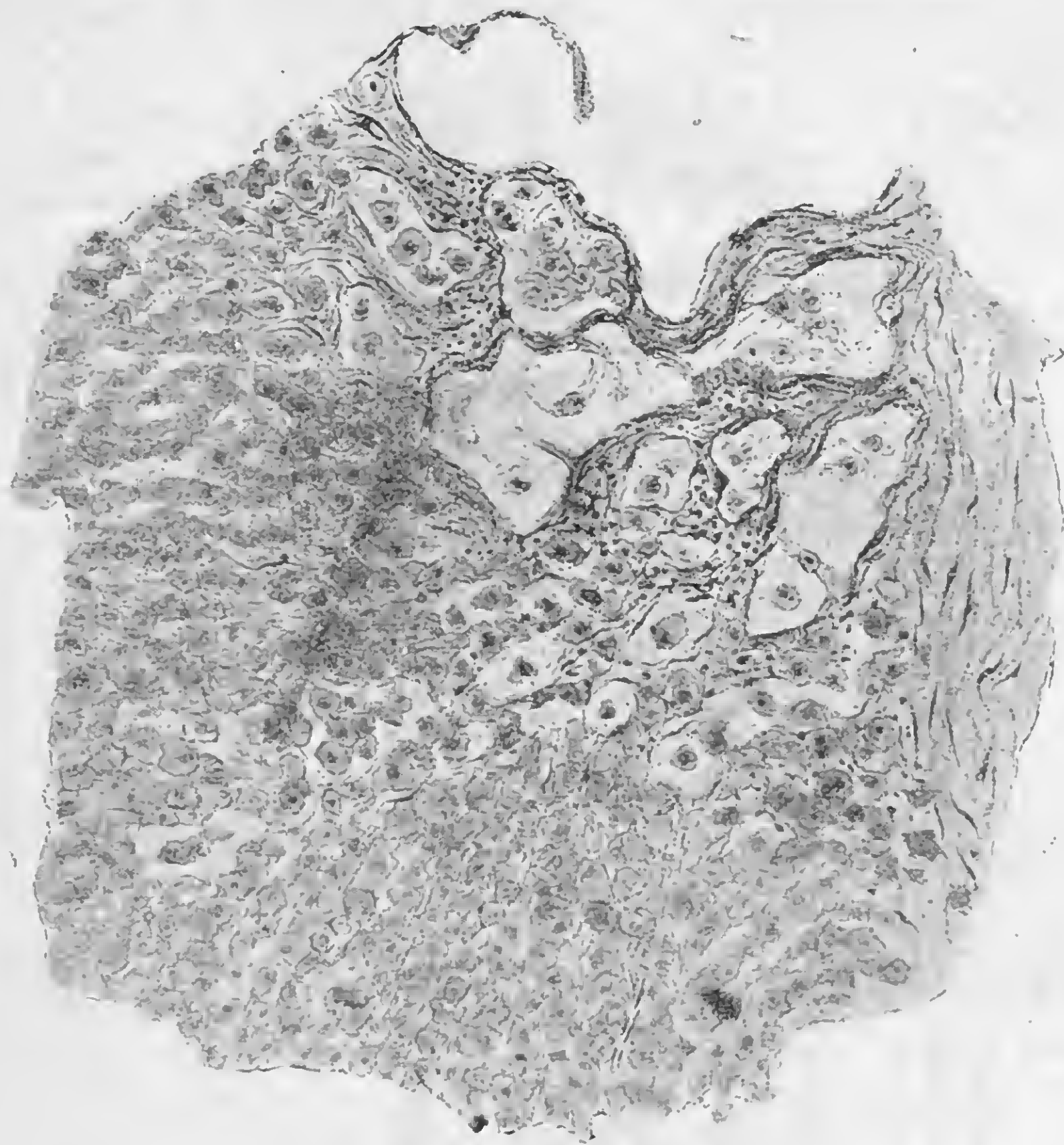



FIG. 1ª

Nei limiti del neoplasma si osservano gruppi di elementi del fegato disposti a cerchio, limitanti cavità tappezzate da endoteli e contenenti qualche elemento neoplastico, cavità che ricordano i vasi raggiati embrionari situati fra gli intervalli dei cordoni epatici.

La zona di fegato più prossima al tumore e che apparentemente si direbbe normale, è invece sparsa di piccoli alveoli, formati da un sottile connettivo, e tappezzati da endoteli; entro a questi alveoli sono cellule epatiche, con nucleo e senza, di diversa forma e grandezza. Si vedono inoltre cellule epatiche di colore verdastro, sformate, non colorabili, in necrosi per stasi biliare, spesso sostituite da cumuli granulari. Qui gli spazi portali sono ingranditi, con infiltrazione linfatica.

Dalla zona limitante, passando al tessuto compatto del tumore, si notano diverse formazioni. Qui si vedono meglio le forme alveolari che assumono sempre

più maggiori proporzioni in larghezza, e per le spesse travature connettivali. Questi alveoli sono pieni di cellule neoplastiche, piccole, di media grandezza, enormi, poligonali, ovali, sferiche, a grosso nucleo, qualche volta miste a corpuscoli sanguigni. Qui si accentua una forma di tubuli che costituisce poi la struttura prevalente della neoplasia. Sono tubuli di aspetto ghiandolare, la cui superficie è tappezzata regolarmente da epitelio cilindrico, con grosso nucleo alla base e corpo protoplasmatico abbondante e allungato che sporge nel lume del tubulo (figura 2ª). In alcuni tubuli, questi epiteli presentano delle cripte, separate le une dalle altre da rilevamenti che hanno la struttura delle vil-

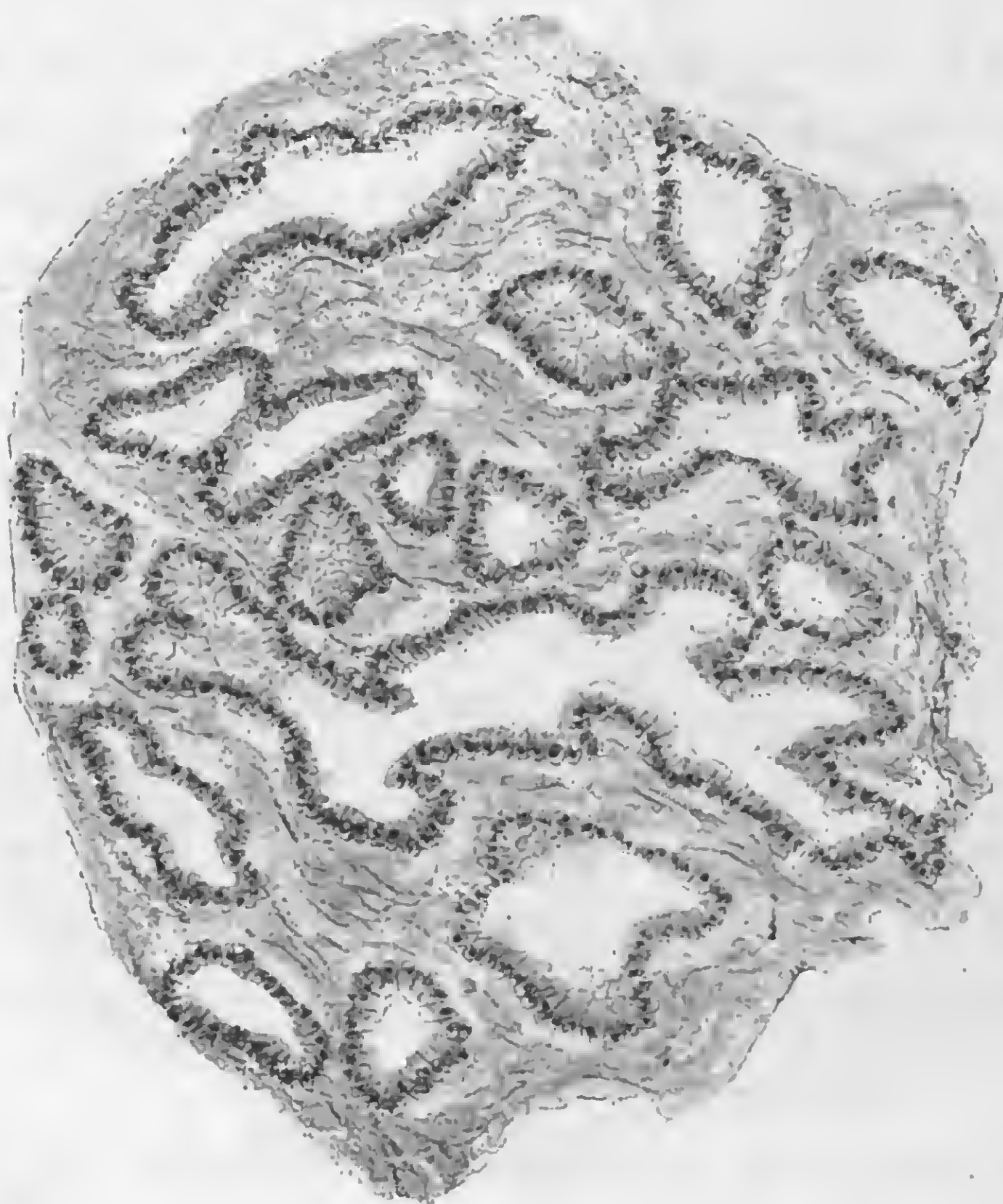



Fig. 2ª

losità intestinali del tipo lamellare, ricordando il fatto embriogenico, che l'epitelio epatico è un reflesso dell'ectoderma duodenale. Molti di questi tubuli sono tappezzati da uno strato semplice di elementi ben conservati, con nucleo che si colora intensamente, elementi per forma, disposizione e colorazione, diversi dalle cellule endoalveolari che abbiamo descritto. Nel lume di questi tubuli si vede spesso uno strato di epiteli poligonali, somigliante allo epitelio pavimentoso, fatto dovuto alla pressione degli elementi fra di loro ed al piano di sezione. Quando questi tubuli sono di formazione recente hanno aspetto elegante e somigliano a canali biliari dilatati; quando poi vanno incontro a degenerazione, allora entro a questi tubuli sono cellule pallide con uno o più nuclei, cellule talora sformate, con degenerazione granulosa, con vacuoli, idropiche, talune piccole, altre misuranti 42 e 64 microm. I tubuli, in molti punti si dilatano in modo da assumere l'aspetto di dilatazioni cistiche conte-

nenti, insieme a cellule ben conservate, nuclei sparsi, detrito granuloso e cellule in via di disgregazione.

All'ilo il tumore è rappresentato da uno strato spesso di connettivo, scavato da numerosi tubuli e alveoli, che per sè stessi o per fusione con cavità vicine, formano delle ampie cisti e dànno luogo a grandi spazi alveolari. Le cellule che contengono, hanno gli stessi caratteri di quelle che abbiamo descritto nel tessuto compatto del tumore. Qui si vedono delle piccole concrezioni biliari, incuneate fra le cellule, e gruppi di queste infiltrate di bile e non conservanti che la forma delle cellule epatiche. Il connettivo è fibroso, compatto, con scarsi elementi, o con infiltrazione linfatica. Vi sono

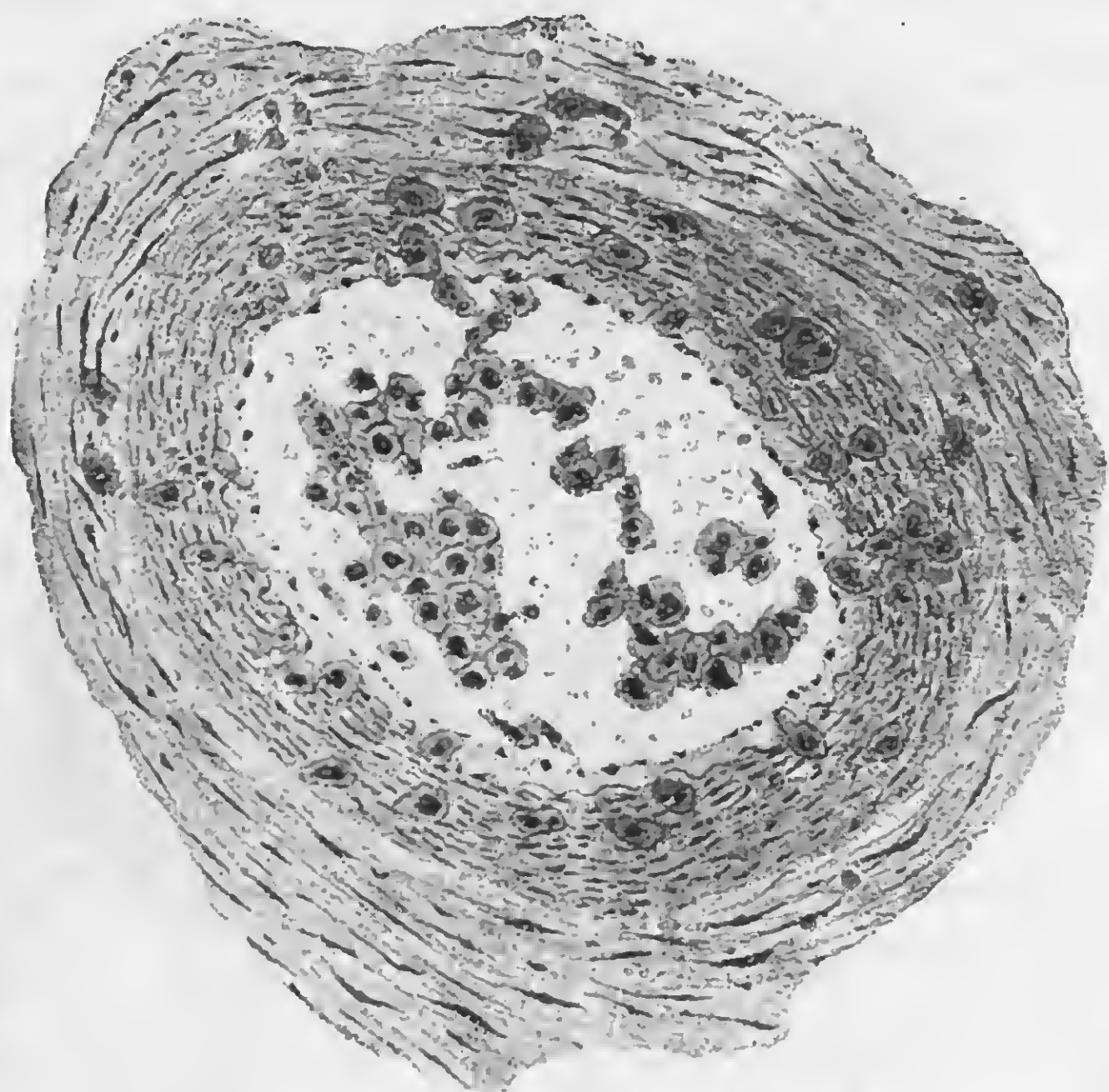



FIG. 3a

tratti connettivali, sui quali si vedono sparse e disseminate numerose cellule cancerigne, senza rapporti con cavità vicine, passate attivamente negli spazi connettivali. Alla periferia del tumore il connettivo penetra nel parenchima epatico, dove finisce sfrangiandosi insensibilmente in sottili prolungamenti fibrosi. Fibre elastiche si vedono specialmente nei tagli fatti in prossimità dell'ilo, derivanti probabilmente dagli elementi elastici delle pareti arteriose e venose.

Le ghiandole dell'ilo sono ingrossate, giallastre, infiltrate dalle stesse forme neoplastiche del tumore. Le ghiandole retroperitoneali e le mesenteriche sono in condizioni normali.

Molte vene portali, a pareti ispessite per flebite cronica iperplastica, sono trombizzate da elementi del tumore misti a sangue, trombi che in qualche grossa vena assumono l'aspetto di masse granulose, compatte. Nel loro lume sono molti endoteli staccati.

Le arterie presentano gravi alterazioni, e colpisce innanzi tutto il fatto della loro scarsezza. Certamente esse sono obliterate e trasformate in connettivo per panarterite produttiva, reattiva al processo neoplastico ed infiam-

matorio. Quasi tutte le arterie hanno pareti ispessite, come avviene quando esse debbono ricostituire un circolo collaterale, o provvedere di sangue un tumore. In altri vasi arteriosi il lume è pieno ed ostruito da cellule cancerigne, delle quali erano pure infiltrate le pareti (figure 3ª e 4ª). Endoteli staccati, a forma di semilune compresse, occupavano parte del lume del vaso, formando cumuli di riempimento fra le cellule cancerose. Questi endoteli non presentano mitosi, nè hanno risentito l'azione del neoplasma, trasformandosi in cellule cancerigne, in contraddizione alle idee diffuse e accreditate da C. O. Weber, R. Mayor, Klebs, secondo i quali gli endoteli sotto l'influenza dell'epitelio cancerigno, diventano anche essi, per infezione

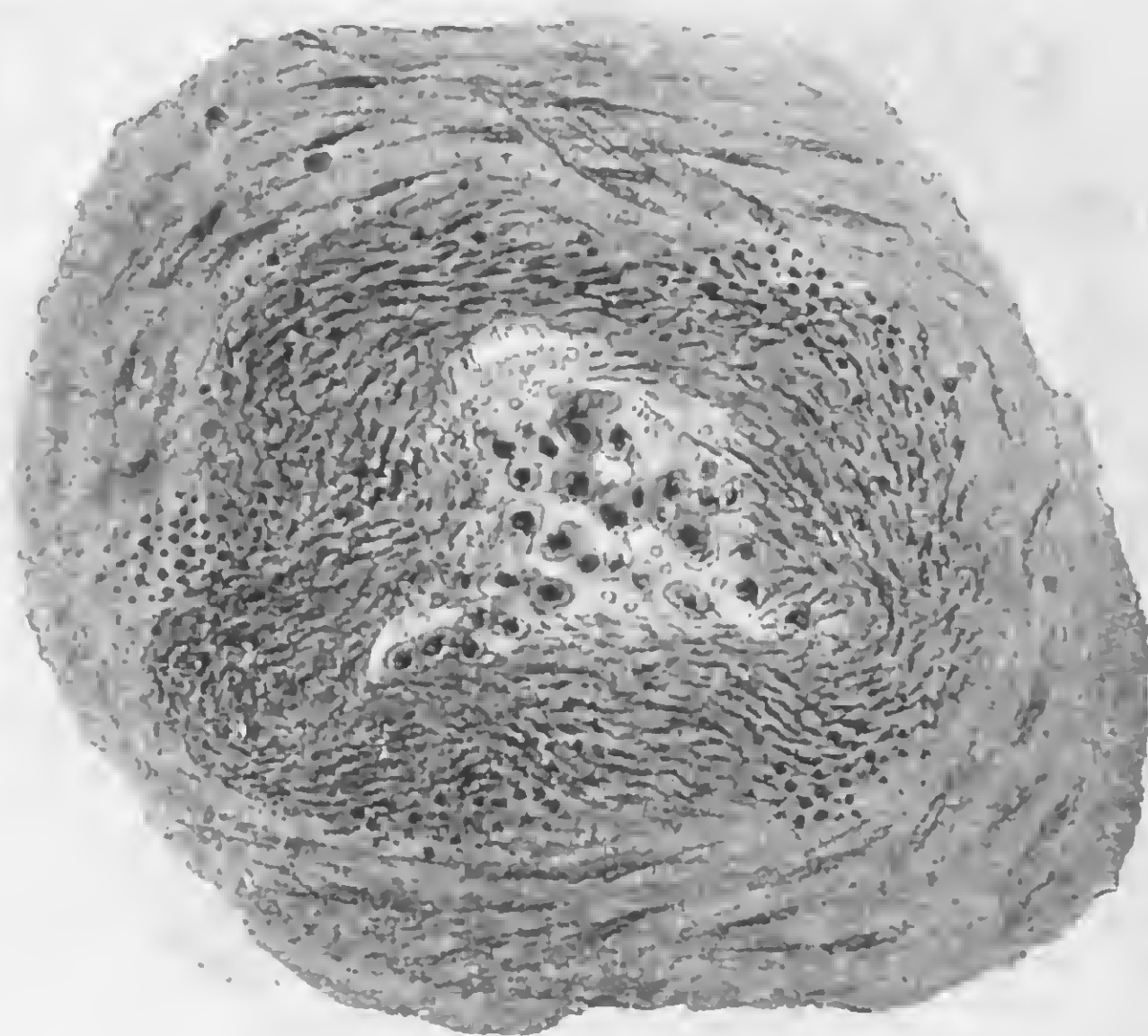



FIG. 4ª

da contatto, elementi carcinomatosi. Anche in qualche arteria non invasa dal neoplasma, si osservano questi cumuli di endoteli staccati.

Nel lobo sinistro la capsula è ispessita, in alcuni punti fino a 100 microm., e infiltrata di piccole cellule rotonde specialmente nello strato inferiore. Qui si nota una formazione di connettivo a maglie, entro alle quali sono serrate delle cellule epatiche, isolate, a due, a tre, o in trabecole, cellule che sono o normali, o impicciolite per compressione. Dalla capsula partono grossi fasci connettivi, che vanno a costituire delle isole immediatamente sotto o poco distante dalla capsula. Altre irradiazioni connettivali, quando dense, quando sottili, si immergono nel parenchima della ghiandola, ponendosi in comunicazione con gli spazi portali e col connettivo della impalcatura del fegato. Gli spazi portali sono ingranditi, rare e piccole isole connettivali con scarsa infiltrazione cellulare sono sparse nel fegato. I canali biliari sono in proliferazione negli spazi portali, e se ne vedono pure aggrupati in aie di connettivo neoformato, con infiltrazione linfatica intorno alle loro pareti; gli epiteli dei canalicoli biliari si vedono spesso addensati nel lume dei canali.

Non è in generale bene conservata la struttura lobulare, e vi sono acini in cui le cellule sono sformate, senza nucleo, staccate e in condizione di avanzata necrosi per stasi biliare. Questi lobuli si distinguono ancora per la forma che hanno conservato, per il colore bianco in mezzo all'altro tessuto parenchimale colorato, e per l'atrofia, degenerazione e perdita degli epiteli. Per queste condizioni si rileva chiaramente la rete connettivale intralobulare divenuta iperplasica, entro alla quale sono le cellule epatiche residuali. In altre parti del tessuto epatico è conservata la struttura lobulare e le cellule assumono le colorazioni.

Le vene portali sono dilatate, così pure le intracinose, le quali presentano spesso la sclerosi centrolobulare, come nella cirrosi bivenosa di origine cardiaca. In nessun punto ho potuto osservare rottura delle pareti venose analogamente alle osservazioni di Siegenbeek, Van Enkelorn, Markwald, Engelhardt, Schmieden.

Esaminando i tagli del tumore, ho notato, con sorpresa, una diffusa infiltrazione neoplastica nei nervi del fegato, alterazione che a mia conoscenza, non è stata finora rilevata e descritta da altri nel cancro cirrosi.

Osservazioni sulla infiltrazione cancerosa, erano state fatte da Cruveilhier (9), Schroeder Van der Kolk (10), Broca (11), Lebert (12), Rokitanski (13), Foerster (14), Neumann (15), Cornil (16), e in modo più completo da Colomiatti (17), il quale valendosi degli studi anatomici di Key e di Retzius, osservò il progredire del carcinoma lungo i nervi del simpatico e del sistema cerebro-spinale, facendone conoscere le vie e il modo di diffusione. Seguono nel 1882 le osservazioni di Doyen.

Più tardi Rovighi (loc. cit.) nel 1884, studiando un'adenoma racemoso situato sulla parete del dotto epatico, tumore del volume di una noce, indipendente dal fegato che era itterico e senza traccia di neoplasma, trovò nelle parti più periferiche del tumore numerose ramificazioni nervose provenienti dal plesso solare compenetrate da tubi ghiandolari e da epiteli cilindrici derivanti dalla stessa neoplasia, senza assumere il carattere maligno del cancro.

Si ebbero quindi i lavori di Pillet (1888), Oiry (1889), Reboul (1893), Labbé, Francotte e Rechter (1895), Lilienfeld e Benda (1900), Oberthür (1901-1902), Monsseaux (1902), Klebs, ecc. (18), in gran parte diretti allo studio dei nervi periferici.

Recentemente Ernst (1905), basandosi anche sulla dissertazione di Rosalie Gurewitsch, riferisce diversi casi da lui osservati di diffusione del cancro nelle vie linfatiche dei nervi, e dettagliatamente lungo i rami esofagei del vago in un carcinoma dell'esofago, in un nervo di un cancro del retto, lungo i nervi del plesso sacrale in un carcinoma dell'utero, nei rami del plesso gastrico in un carcinoma primario del pancreas, in un ganglio nervoso nel cancro della prostata, nei nervi dello stomaco in un carcinoma del piloro, nel ricorrente in un caso di carcinoma dell'esofago diffuso alla trachea (19).

Esaminando i preparati, in centinaia di essi ho rilevato che quasi tutti i fasci nervosi tagliati per traverso o in direzione longitudinale, presentano

infiltrazione neoplastica negli spazi linfatici dell'epinervo, del perinervo e dell'endonervo. Questo processo s'inizia con la presenza di una o poche cellule neoplastiche tra le fibre di un fascio nervoso, fibre che, in questa fase, sono ancora bene conservate; oppure è fra il perinervo e il fascio che si vedono poche

FIG. 5ª

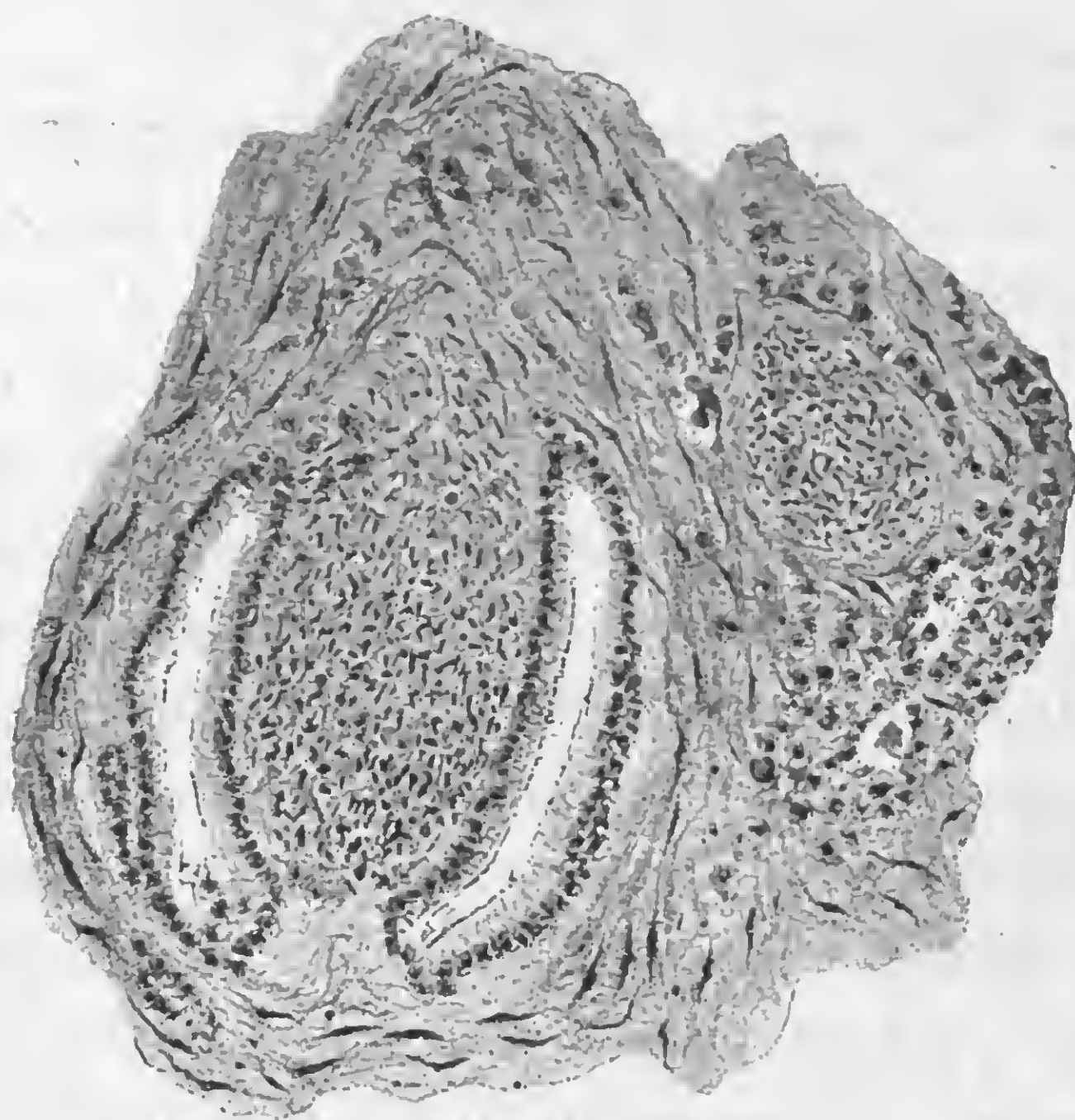



FIG. 6ª

cellule neoplastiche disposte a cerchio e costituenti un tubulo. In un periodo più inoltrato, sono cumuli di cellule neoplastiche o canali di aspetto ghiandolare, simili a quelli descritti nel tumore, che si dispongono all'esterno e dentro all'epinervo, o sono situate tra questo e il perinervo, o si addossano addirittura sul fascio nervoso stringendolo quando dai due lati, quando da un lato solo (figure 5ª e 6ª).

Le cellule quindi investono le fibre nervose e penetrano, divaricandole, in mezzo ad esse (figure 7ª e 8ª).

FIG. 7ª

FIG. 8ª

Per effetto di questa invasione i fasci nervosi sono spinti e strozzati dal tumore (figura 9ª). Quindi i fasci diventano grigi, jalini, omogenei; si vedono ancora rari, sparsi o allineati nuclei di Schwann, tanto che somigliano e si confondono coi fasci di connettivo. Nelle fasi avanzate, il fascio nervoso, investito e sopraffatto dal neoplasma, si fragmenta, si deforma e raggiunge quella sclerosi densa e completa che è più propria della compressione dei tumori maligni (figure 8ª e 10ª). Si è pure osservata l'atrofia dei fasci nervosi non investiti dal neoplasma, nè vicini ad esso (endonevrite cancerosa).

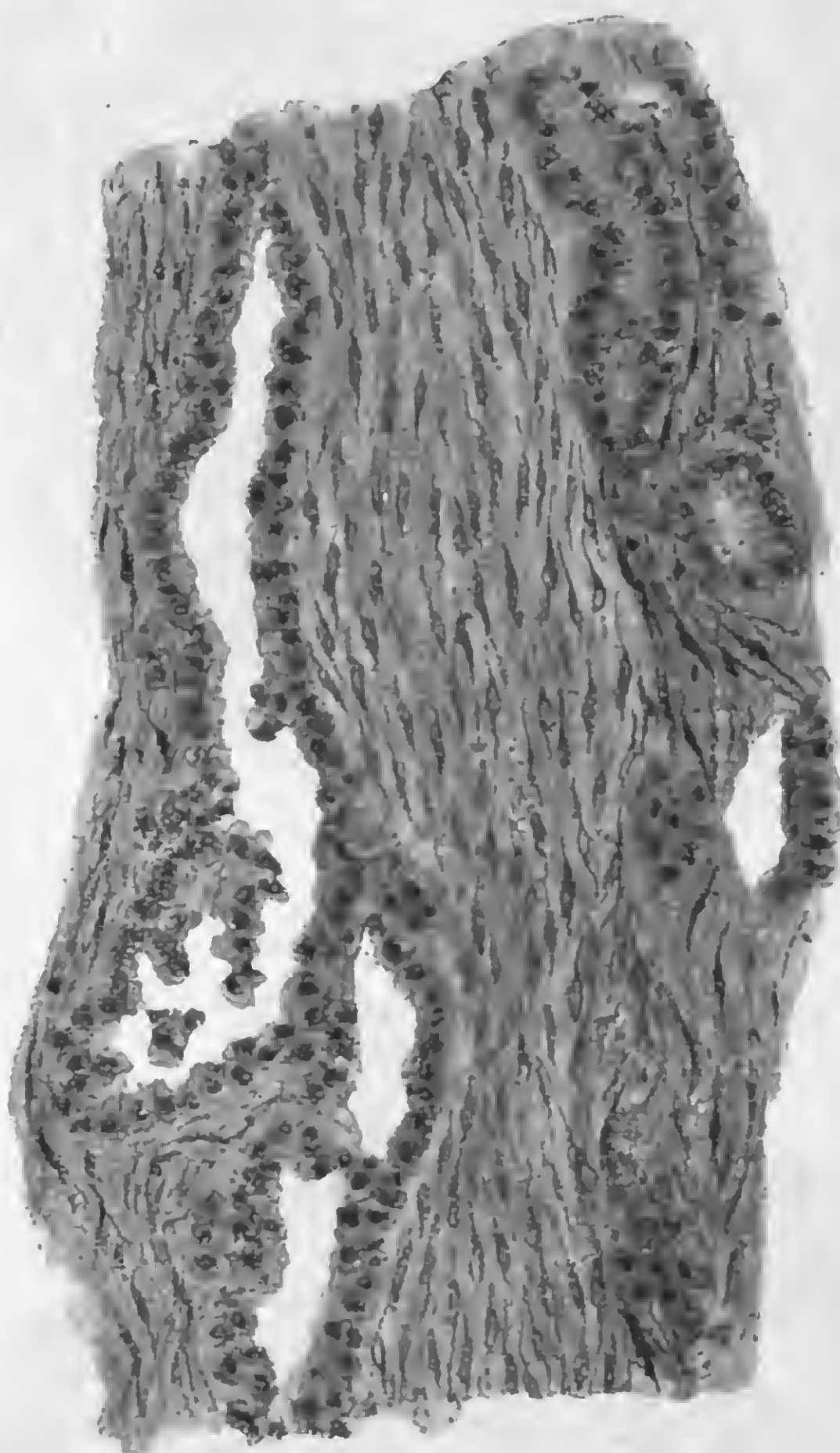



FIG. 9ª

Gli spazi linfatici sono dilatati, e spesso i nervi non sono addossati alla loro parete, tuttochè i pezzi fossero fissati in formalina, la cui azione raggrinzante è quasi nulla di fronte ad altri mezzi fissativi quale l'alcool. In talune di queste fessure, ed in quelle ove è la neoplasia, si vedono spesso gli endotelii addossati alle pareti, distinguibili per la diversa colorazione e forma del nucleo, il che sta ad indicare che sono vie preformate quelle per le quali passano gli epiteli cancerigni.

Taluni dei canali neoplastici perineurali usurano la periferia del nervo penetrandovi dentro, e i tagli fatti in serie dimostrano che la infiltrazione cancerigna si continua ed è diffusa in grande parte della lunghezza del nervo, diffusione perineurale ed endoneurale che dà luogo ad una progressione confluente d'infiltrazione cancerosa. Qualche volta la infiltrazione perineurale è

in comunicazione e si prolunga con infiltrazione del vicino connettivo, come se gli spazi linfatici del nervo fossero in comunicazione con quelli del connettivo.

I nervi così alterati, raramente isolati, accompagnano i rami dell'arteria epatica, il che vuol dire che essi provengono dal plesso solare. Qualche raro fascio vedesi in vicinanza delle diramazioni della porta, dove decorrono i rami del pneumogastrico sinistro. Le fibre sono quasi tutte di Remak, ma in nessuno dei fasci manca qualche fibra a mielina (1).

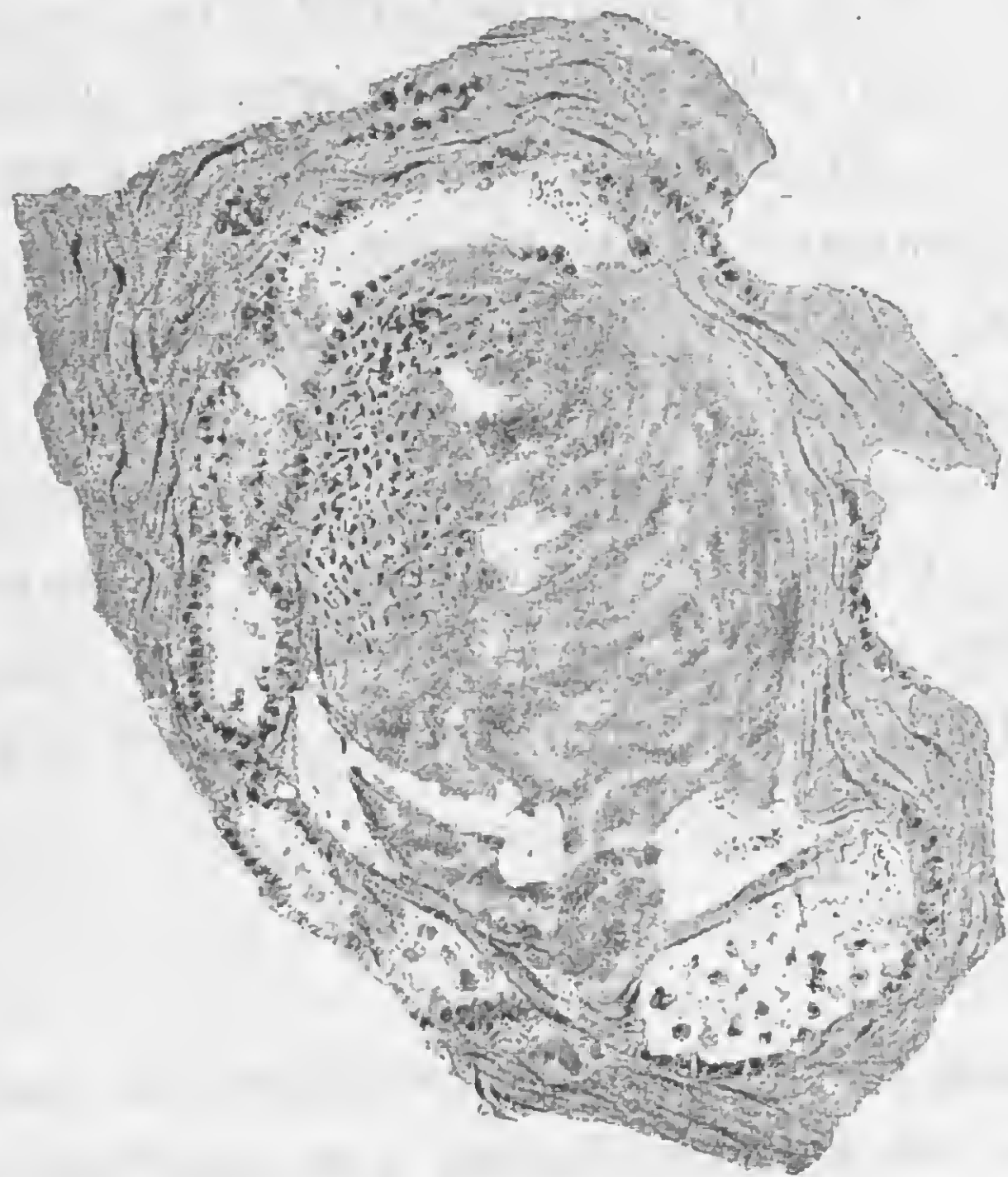



FIG. 10ª

*
* *

Riguardo alla genesi del neoplasma, il maggior numero degli osservatori ammette ch'esso derivi da una trasformazione delle cellule epatiche in cellule cancerigne. Di questo avviso sono Gilbert e Hanot, Rindfleisch, Lanceraux, Wulf, Sabourin, Harris, Willigk, Kelsch e Kiener, Giesbers, Benjamin, Brigidi e Banti, Sevestre, Merklen, Brazzola, Gabbi e Cardile, Witwicky, Schmieden, Jona, Siegenbeek, Pennato. Altri credono che il tumore si origini ordinariamente dalle cellule che tappezzano i dotti biliari, e fra questi sono Dreschfeld, Ceci, Waldeyer, Weigert, Ziegler, Naunyn, o che questa ne sia la genesi or-

(1) Nel *Primo Congresso della Società italiana per il progresso delle scienze*, tenuto in Parma nel settembre 1907, feci nella *Sezione di patologia* una comunicazione preventiva sull'argomento, seguìta dalla dimostrazione dei preparati.

dinaria. Altri crede che il tumore possa avere per punto di partenza ora la cellula epatica, ora la biliare, e fra questi sono Klebs, Maffucci, Fetzer, Bonome, Jona; o possa il neoplasma derivare dalla cellula epatica e dai canali biliari simultaneamente, secondo quanto credono Naunyn, Weigert, Fetzer, Thorel. Perls lo fa derivare da cellule epatiche distaccatesi per effetto della cirrosi, e immerse come isolotti neoplastici nel connettivo cirrotico.

Dallo studio dei caratteri morfologici e microchimici dei miei preparati, risulta che il tumore si origina dagli epiteli del fegato e dagli epiteli che tappezzano i dotti biliari. Però, le descrizioni fatte dagli altri osservatori, persuadono che, da caso a caso, vi sono delle differenze, e che la evoluzione del tumore non proceda sempre alla stessa maniera. Si può dire di questo neoplasma che, s'inizia con la forma adenomatosa per un ritorno delle cellule epatiche allo stato embrionario, fatto conseguente a uno stimolo la cui natura è ignota, ma le speciali condizioni individuali ed altri coefficienti che sfuggono, ne influenzano lo sviluppo successivo, e dànno ragione della diversa forma che assume nella evoluzione definitiva. Non vi ha però dubbio che il cancro cirrosi ha pertinenze anatomiche e cliniche che ne fanno un tipo differente dagli altri epiteliomi del fegato, e però si comprende come possa essere stata coltivata l'idea che questi tumori non abbiano sempre la stessa natura (Chauffard) (20).

***

Si è fatta una larga discussione per stabilire in quali rapporti stanno la cirrosi ed il cancro, ma i diversi criteri sono tutt'altro che concordi.

Vi è chi crede che la cirrosi segua alla neoplasia, ne sia anatomicamente indipendente, nè conservi con essa alcun nesso etiologico (Gabbi e Cardile, Fröhmann, Pennato, Maffucci).

Altri pensa l'opposto, vale a dire che la cirrosi sia primitiva e il cancro una conseguenza (Willight, Siegenbeek, ecc.)

La cirrosi, secondo altri, sarebbe determinata dalla stessa causa che genera il cancro e si svilupperebbe con esso (Kelsch e Kiener, Hanot e Gilbert, ecc.).

Taluni opinano che la cirrosi precede ed è causa del tumore (Ceci, Sabourin, Orth, Sc mieden, Sokolow, Bonome, Zinno, ecc.), o che questa precedenza possa variare da caso a caso (Cesaris Demel, Pepere, ecc.).

Altri infine vogliono che la cirrosi sia una conseguenza del cancro (Lanceraux, Ebert, Birch Hirschfeld, Rovighi, Markwald, ecc.).

Gli osservatori che hanno dato alla cirrosi una importanza predominante fino ad elevarla a dignità di causa, avanzano il giudizio che l'attività degli epiteli e la produzione neoplastica sia uno sforzo del parenchima a riparare le perdite dovute alla invasione della cirrosi (Horth, Schmieden).

Dopo i lavori di Hanot si è affermato che l'ipertrofia compensatrice è una legge generale in patologia epatica. Nelle più diverse lesioni acute e croniche, quando la distruzione del parenchima non è immediata e definitiva, si trovano delle isole, dei focolai d'ipertrofia cellulare, focolai iperplastici che, quando hanno uno sviluppo attivo le estremità delle trabecole vicine finiscono per incapsulare il nodulo. Sono queste le forme che ha descritto Sabourin sotto il nome di epatite nodulare. Questo processo, spinto oltre, può divenire infettante come un tumore maligno. Altra volta, come nella epatite nodulare grassa dei tubercolosi. le cellule iperplastiche sono attaccate dalla stessa degenerazione. Questo processo d'iperplasia compensatrice fu da Floeck constatato in diversi casi di cancro, e Neumann e Kolisko l'hanno trovato in un caso di atrofia gialla acuta, hanno cioè visto il fegato disseminato di adenomi disposti attorno agli spazi porta-biliari. Gli esperimenti di Podwyssowski vorrebbero dimostrare che la mortificazione di un gruppo di cellule in un lobo epatico, possa determinare una iperplasia connettivale a distanza. Il processo sclerogeno sarebbe dunque, fino a un certo punto, un processo difensivo e protettivo della cellula epatica (21). Se consideriamo che vi sono tumori maligni del fegato (cancro massivo, sarcoma), che spesso non presentano reazione connettivale; che la cirrosi del lobo sinistro, osservata da noi e da altri, è scompagnata da carcinoma; che non si osserva essere la cirrosi più sviluppata dove è più diffusa la neoplasia, ci persuaderemo che queste vedute generali e sperimentali non possono convenire al caso nostro.

Il carcinoma può svilupparsi sopra un fegato precedentemente cirrotico, per cause intestinali, per alcool o malaria, e non vi ha dubbio che i casi di Rollino, Testi, Ceci, il terzo di Rummo, il diciottesimo di Hanot e Gilbert e tanti altri sono probatori in questo senso, perchè in essi i disturbi gastroduodenali ed altri fattori atti a causare la cirrosi si erano svolti diversi anni innanzi allo sviluppo del neoplasma.

Però di queste vedute non può farsi una applicazione generale, e a ragione si osserva che se la cirrosi fosse una disposizione ed un terreno adatto allo sviluppo del cancro, la combinazione dei due processi dovrebbe verificarsi con maggiore frequenza, nè tale combinazione si verifica in altri visceri che vanno frequentemente incontro alla cirrosi, quale, fra gli altri, il rene.

Non si è nel vero ritenendo i due processi indipendenti e fortuita la loro coincidenza, e così pure non divido il giudizio di quelli i quali affermano che la cirrosi e il neoplasma, non conservano alcun nesso etiologico, e sono anatomicamente indipendenti. Nel cancro cirrosi, la cirrosi non manca mai, e quindi bisogna ammettere una relazione fra essa e il cancro, perchè non può essere fortuita la loro concomitanza.

La cirrosi svoltasi nel lobo sinistro, dove non è neoplasma, e che perciò non può essere reattiva, lascia comprendere i rapporti di dipendenza fra i

due processi, e giustifica la idea che tossine svoltesi dal neoplasma e trasportate nel lobo sinistro, stimolando il connettivo, abbiano determinato la epatite interstiziale.

Si è asserito che quando in un fegato cirrotico si svolge l'azione della causa del cancro, la forma del neoplasma prende una direzione determinata dalla cirrosi esistente (Siegenbeek); vi è pure chi ammette una predisposizione individuale per lo sviluppo dei due processi, e la precedenza deriverebbe dal fatto che la causa avrebbe agito prima sul parenchima o viceversa sul connettivo (22). A me non pare facile dare una dimostrazione anche approssimativa di queste vedute, poichè è ignoto il come e il quando epitelio e connettivo reagiscono allo stimolo morboso con una proliferazione che fa capo al carcinoma e alla cirrosi e finora, in tutti i tumori maligni del fegato, non si è ancora stabilito in quale nesso genetico e cronologico stiano il carcinoma e la cirrosi.

E' ammesso che le cellule epatiche e i tuboli, assaliti dal connettivo cirrotico invadente, vengono racchiusi nelle maglie alveolari del connettivo stesso, e però, a breve distanza e confinanti, si trovano alveoli cancerosi, tuboli ghiandolari e trabecole epatiche. Ciò richiama alla mente gli esperimenti di Foà e Salvioli che ritennero i canali biliari di nuova formazione il prodotto di una irritazione formativa esercitata sugli epiteli dalla infiammazione del connettivo circostante, stabilendo che questo ha tanta parte nel processo quanta ne ha il parenchima. Ciò è esatto nel campo sperimentale, però non è meno vero che le cellule neoplastiche penetrano attivamente nelle vene, nelle arterie, negli spazi linfatici, tra le fibre dei fasci nervosi, e ciò per l'indole invadente che è nella loro natura. In altri termini, nel carcinoma, sono le cellule neoplastiche che, invadendo e infiltrando, si scavano gli alveoli; i fatti che avvengono nel connettivo sono fatti reattivi. Il connettivo del fegato, nel cancro cirrosi, reagisce agli agenti morbosi con le leggi della fisiopatologia generale, vale a dire in un modo piuttosto che in un altro, secondo le disposizioni organiche individuali. E' così che il fegato reagisce in maniere svariatissime allo stimolo alcoolico, malarico, sifilitico, alle sostanze irritanti intestinali ed a quelle che si sprigionano dalla milza in talune forme di splenomegalia.

Per la stessa ragione nel cancro cirrosi, ora la cirrosi è diffusa a tutto l'organo e appare predominante, ora è il neoplasma che predomina sulla cirrosi; la cirrosi può essere in un lobo atrofica, nell'altro ipertrofica, e quanto a forma è annulare o insulare, oppure annulare e insulare insieme. Finora è con questi criteri che ci diamo ragione del perchè in alcuni casi un carcinoma del fegato può pesare 7 kg. come un esemplare raccolto in questo Istituto, ed altre volte pesa 550 gm., come è un caso di Hennecart citato da Bindi (loc. cit.).

La reazione che avviene nel cancro cirrosi sorpassa i limiti di una semplice rigenerazione ghiandolare, e le cellule epatiche, dapprima divenute iperplasiche, si distruggono poi nel loro protoplasma. La soprattività morbosa delle cellule epatiche, passa i limiti della epatite parenchimale e dà luogo alla formazione dell'adeno-cancro, nel quale, predomini la sclerosi o la neoplasia epiteliale, è sempre l'alterazione cellulare che dà l'impronta al quadro clinico (23).

***

Quanto si sa sulla eziologia del cancro, è così riassunto dal Foà: « I tema è uno dei più tormentati dalla medicina contemporanea, e ad onta del molto progresso che s'è fatto in questi ultimi tempi sulla conoscenza della intima struttura e della posizione che spetta al cancro di fronte agli altri processi morbosi in generale, e agli altri tumori in particolare, pure esso rimane ancora oggidì dal punto di vista eziologico, un problema, la cui soluzione definitiva non apparisce tanto prossima » (24).

La teoria parassitaria ha perduto terreno, e la teoria di Cohnheim (richiamata in vita da Bormann), sui germi embrionari inclusi nel primo sviluppo ed invocati come causa di neoplasmi, meno che mai può applicarsi ai tumori del fegato. Gli adenomi solitari di quest'organo, che sono forme congenite, s'incapsulano, restano isolati e non presentano malignità. E d'altronde nel fegato, costantemente e senza conseguenze, restano tratti ghiandolari col tipo embrionario del fegato tubulato (25).

Come si è rilevato dalla storia nessun precedente ereditario e personale esisteva nel nostro malato, non sifilide, non malaria grave, alcoolismo, diabete, saturnismo, stato dispeptico, nè altra infezione e intossicazione; con nessuna quindi di queste cause può mettersi in rapporto la cirrosi del fegato.

Viene qui a mente l'importanza che per abitudine si accorda all'alcool e alla malaria nella produzione della cirrosi epatica. L'alcool e la malaria, come tanti altri agenti morbosi, rendono l'organismo più sensibile e lo pongono in condizione opportuna di risentire l'azione delle cause sclerogene, ma non provocano direttamente la cirrosi. In alcune campagne dell'Isola, la malaria infierisce come in nessuna parte d'Italia, ma la cirrosi epatica vi è rarissima. I cirrotici ricoverati in questo ospedale in una serie di anni, erano quasi tutti moderati nel fare uso di sostanze spiritose, ciò in confronto di centinaia di alcoolisti che non vanno incontro alla cirrosi epatica.

Klopstok riconobbe che la cirrosi del fegato è frequente nei non alcoolisti per lo meno tanto quanto lo è nei bevitori. Scagliosi (26) era andato più innanzi pensando che all'alcool dovea associarsi altra azione tossica o infettiva

perchè si producesse la cirrosi, ed in quest'ultimo tempo altri osservatori hanno sostenuto una tesi che tende a scuotere sempre più la eziologia alcoolica della cirrosi.

***

Lo studio delle malattie del fegato fu in questi anni molto coltivato, però malgrado i risultati dell'anatomia patologica e della clinica, riesce ancora difficile stabilire la diagnosi differenziale tra tumori maligni e altre malattie del fegato. Nè meno difficile è differenziare il cancro cirrosi dal cancro nodulare, dal massiccio e dal sarcoma, perchè non è completo lo studio dei tumori maligni del fegato, e talvolta non è facile stabilire i limiti dell'adenoma, nè distinguere le ipertrofie nodose dagli adenomi, nè questi dagli adenocarcinomi. Tale condizione di cose ha fatto che non si è d'accordo sulla patogenesi e sulla istogenesi dei tumori maligni del fegato, anzi non si è ancora d'accordo sul nome da dare alla varietà di carcinoma che è oggetto di questo studio. Taluni nomi, quali cirrosi adenomatosa, adenoma maligno, epitelioma parenchimatoso, ed altri, hanno un contenuto che non risponde alla biologia del tumore. Il caso studiato da me, è un adeno-carcinoma con cirrosi, ma nessun danno se si continuerà a chiamarlo cancro cirrosi, quando si è intesi sul significato che si vuole attribuire a questo nome.

Nel primo esame del nostro ammalato alla sua entrata all'ospedale, si incorse nello stesso errore rilevato nei casi di Kelsch e Kiener e di Rollino; si fece diagnosi di cirrosi biliare. Parve che la forma clinica potesse appoggiare questo concetto diagnostico, tuttochè il fegato si presentasse ridotto di volume. Non mancano casi nei quali la cirrosi biliare conduce all'atrofia del fegato come la cirrosi bivenosa, sia che la iperplasia delle cellule epatiche cessi di prodursi in una fase avanzata dell'affezione, per cui una cirrosi ipertrofica diventa tardivamente atrofica, o perchè la cirrosi biliare è atrofica fin dal principio. Tipici a questo riguardo i casi di Murchison, Taylor, Parkes, Weber, Fiouppe, Delaunay, Clarke, ecc., citati da Lereboullet (27). Questa forma è più grave della cirrosi biliare ipertrofica, e sovente ha una più rapida evoluzione; l'ascite sopravviene tardiva, come fu del caso nostro. E d'altronde, quando la cirrosi epatica si accompagna ad ittero e ascite, e non si percepiscono noduli del fegato può essere difficile distinguerla dal cancro. Il maggior numero degli epiteliomi primitivi del fegato non sono diagnosticati (28).

Nel nostro caso, gli spostamenti respiratori del fegato non illuminavano che in parte la diagnosi, il fegato era piccolo, senza nodi, nè vi erano sfregamenti peritonitici. E d'altronde il cancro primitivo del fegato è raro, produce eccezionalmente metastasi, la predisposizione ereditaria è per esso meno

evidente che per i cancri di altri organi, e queste condizioni, insieme alle altre, contribuiscono a confondere la diagnosi.

Al cancro cirrosi si attribuisce un corso rapido, il marasmo pronunciato, l'itterizia notevole, l'ascite rapida senza raggiungere la intensità delle asciti sintomatiche delle cirrosi, il lieve ingrandimento della milza in confronto dei grandi tumori splenici che accompagnano la cirrosi atrofica, e quella speciale fisionomia fatta di indifferenza e di ebetudine.

Di fatto però, tra caso e caso, vi sono delle varianti che rendono impossibile stabilire delle massime di diagnosi differenziale fra tutti i tumori maligni del fegato. Nei casi pubblicati da Pennato, Wegelin, Mattirolo, mancava l'ascite e si aveva intensa itterizia. Il caso di Jona ed il terzo di Siegenbeek, morirono con tutti i sintomi della cirrosi volgare. Nel caso descritto da Rollino, vi erano i sintomi della cirrosi di Hanot. Il corso tumultuario, l'aumento del volume della milza, la mancanza della idrope, la diminuzione del volume del fegato, che non sono sintomi propri del cancro cirrosi, possono rendere perplesso il clinico, e casi di questa natura furono descritti da Allocco, Brazzola, Gabbi e Cardile, Galvagni, Hanot e Gilbert, Pugliesi, Cantù, Rovighi, Thorel, Siegenbeek.

Grande importanza per la diagnosi del cancro, si dà all'ingorgo dei gangli dell'ilo (Tuffier), ma furono trovati dei gangli dell'ilo ingrossati in un caso di cirrosi (29). Non si può prendere a rigore la legge semeiotica la quale insegna che nei tumori localizzati all'ilo del fegato, si abbia itterizia ed ascite. La letteratura medica abbonda di casi che dimostrano il contrario, e per restare nella nostra esperienza, ricorderò un caso di tumore maligno del fegato, che pure essendo nelle sopraccennate condizioni, era scompagnato da itterizia.

Si tratta di un individuo sui 60 anni, il quale fu ricoverato all'ospedale per una tumefazione dell'addome che gli recava qualche fastidio; allo infuori di ciò, nessuna sofferenza egli accusava, non aveva dolori, non itterizia, non dimagramento, il colorito e l'espressione del volto di persona sana, era di umore allegro, aveva appetito e digeriva bene, le funzioni erano tutte regolari. All'esame, praticato nel giorno stesso della sua entrata all'ospedale, si trovò poco liquido nell'addome ed un fegato molto ingrossato e disseminato di nodi. Si fece diagnosi di cancro epatico, pure trovandosi strano che ad un fatto così grave e progredito, si unisse una forma così mite. Dopo pochi giorni di degenza all'ospedale, morì d'improvviso mentre rientrava nelle sale di ritorno dal passeggio nel cortile.

L'autopsia eseguita nella scuola di anatomia patologica dall'assistente dott. Soprana, rilevò un tumore di aspetto midollare, occupante gran parte del fegato. Un tumore della stessa natura, a forma di fungo, grosso come un pugno a largo impianto era addossato e fuso con l'ilo del fegato. L'esame

istologico mostrò trattarsi di un sarcoma a cellule fusiformi, con passività del parenchima epatico di fronte alla rigogliosa proliferazione del neoplasma (1).

Da ciò si rileva come qualche volta sia inesatta la legge che, nei tumori maligni del fegato, l'itterizia e l'idrope, più che dal volume del tumore, dipendano dalla sua sede d'impianto.

Ebstein è nel vero quando osserva che la sintomatologia del carcinoma primitivo del fegato offre un quadro talmente variabiale, che riesce appena possibile il darne una descrizione adatta alla generalità dei casi. Per riguardo alla itterizia si limita ad asserire, che solo quando trattasi di individui avanti negli anni, ogni ittero di lunga durata, nel quale si possono escludere i calcoli o cause infettive, si può sospettare si tratti di carcinoma, ma bisogna guardarsi dallo ammetterne l'esistenza quando non vi esistano altri sintomi che depongono direttamente per la lesione del fegato stesso (30).

La diagnosi di cancro del fegato con cirrosi è difficile nello inizio della malattia, ma è facile quando la forma morbosa è spiegata, per cui il nostro periodo di orientazione durò poco, e non si tardò a fare la diagnosi di cancro cirrosi.

A diagnosticare il cancro cirrosi, si incontrano, è vero, delle difficoltà, ma non tali che non possano superarsi, e più volte la diagnosi di cancro cirrosi fatta dai nostri clinici, ebbe conferma dalla autopsia.

Galvagni, che fu il primo in Italia a fare uno studio clinico speciale del cancro cirrosi, ha fatto rilevare come buona guida alla diagnosi della affezione sia la elevazione della linea diaframmatica a destra per l'aumento del lobo destro, in confronto del diametro trasverso del lobo sinistro, accorciato per la cirrosi. Il criterio clinico di questo acuto osservatore non si può applicare a quei casi nei quali il tumore è nel lobo sinistro, o è esteso ai due lobi, o il lobo sinistro è enorme rispetto al destro, o il lobo sinistro è ingrandito e il destro ridotto di volume, quali sono le osservazioni 3ª, 9ª, 10ª, 19ª, 28ª, 38ª e 41ª riportate da Gabbi e Cardile.

Si deve però constatare che il criterio diagnostico del clinico di Modena, è esatto, illumina la diagnosi nel maggior numero di casi, e deve ritenersi come un dato semeiotico di grande valore.

Altri sintomi che rischiarano la diagnosi sono l'itterizia e l'ascite con dilatazione delle vene sottocutanee addominali, che sono eccezionali negli epiteliomi secondari del fegato, il dolore precoce spesso intenso che non si trova nella cirrosi, i possibili versamenti nelle due cavità pleuriche, mentre nella

(1) Esistono osservazioni isolate di sarcomi nei quali la nutrizione si mantenne buona fino alla morte. Notevole è il caso di Ernous nel quale vi era ascite, ma non itterizia e cachessia, tuttochè alla autopsia si trovassero grosse masse biancastre neoplastiche diffuse nel fegato. ERNOUS, *Etude sur le cancer primitif du foie, Thèse de Paris, 1879.*

cirrosi atrofica d'ordinario non si trova che l'idrotorace destro, le ecchimosi della cute, il liquido emorragico della paracentesi, la milza con lieve ingrossamento di fronte alle enormi splenomegalie della cirrosi semplice, le granulazioni del lobo sinistro del fegato e i noduli del lobo destro quando si possono percepire, la emaciazione e la cachessia rapide e gravi, lo stato dispeptico, la rapida perdita delle forze, gli edemi delle estremità inferiori, la forte diminuzione degli eritrociti, la leucocitosi.

Il cancro dello stomaco, quando il fegato è ingrossato, può confondersi col cancro di questo organo, tanto più che i vomiti di melena si trovano nei due processi. Ma anche per il cancro dello stomaco, sono eccezionali l'idrope e l'itterizia, e d'altronde ha un corso tutto speciale.

La sifilide epatica, per talune condizioni anatomiche e cliniche, si potrebbe qualche volta confondere col carcinoma, ma la sifilide epatica ha una evoluzione cronica, ed ordinariamente sono presenti le stigmati della specificità.

Come si rileva dalla storia clinica, si ebbe dissociazione nel ritmo secretorio della urina e contemporanea intermittenza nella eliminazione nel bleu di metilene; solo per l'urea mancò il parallelismo nella eliminazione; la prova della glicosuria alimentare positiva.

La contemporaneità dei due fenomeni, intermittenza e dissociazione, che, date le buone condizioni dei reni, sono fenomeni di insufficienza epatica, hanno fatto pensare che una causa comune, la tossiepatica, abbia alterato il potere secretorio della cellula renale per i materiali solidi della urina, e il potere ossidante rispetto al leucoprodotto derivante dal bleu di metilene iniettato. E se la eliminazione dell'urea non fu costantemente parallela a quella degli altri materiali solidi della urina, la spiegazione del fenomeno scaturisce chiaramente quando si ricordi che appunto al fegato si attribuisce il maggior compito nella formazione dell'urea, ed è solo l'irregolare funzionamento del fegato che può spiegarne razionalmente la irregolare eliminazione. Questi fatti acquistano valore, se si considera che, essendo il rene integro, la durata di eliminazione del bleu in natura, fu molto minore di quella che si osserva nell'uomo sano.

Nel 1895 Lucatello (31) propose di praticare la puntura esploratrice del fegato con un ago di un millimetro di diametro; ma siccome così poteva solo estrarre dei piccoli fragmenti, non riusciva che a rendersi conto dello stato glicogenico e dello stato anatomico della cellula isolata, ma non potè stabilire la diagnosi istopatologica.

M. von Hansemann (32) si procurò dei fragmenti di parenchima epatico pungendo l'organo con un trequarti speciale, e fece così una volta diagnosi di sifilide epatica; ma egli stesso non fu sicuro del valore del suo metodo per la forma complicata del trequarti e il traumatismo prodotto dall'istrumento.

Schupfer (33) ideò un metodo che mentre evitava i lamentati inconvenienti, gli permetteva di ottenere frammenti epatici della lunghezza di

qualche mm. a 1 o 2 cm., frammenti sufficienti alla diagnosi istopatologica. Con l'ago speciale, che egli descrive, potè eseguire 40 punture esploratrici senza deplorare i minimi accidenti, ed in punture praticate due giorni avanti alla morte, all'autopsia non fu possibile trovare neppure il punto ove la puntura fu praticata. Con questo metodo egli potè mettere in evidenza delle metastasi epatiche in un'epoca nella quale non sarebbero state accessibili ad altri mezzi di investigazione, ottenne di stabilire la diagnosi differenziale fra trombosi della vena porta e cirrosi epatica, fra cirrosi ipertrofica di Hanot e cirrosi biliare secondaria, e potè anche diagnosticare la sifilide del fegato a forma diffusa e circoscritta, ed i tumori primitivi.

Io non sono entusiasta della puntura esploratrice del fegato a scopo diagnostico, ma, constatata la sua innocuità, trovo ragionevole che vi si possa ricorrere nei casi dubbi, e quando la nozione esatta della natura del processo morboso sia necessaria a determinare l'indirizzo della cura.

Dopo ciò si può concludere che, adoperando con discernimento i metodi semiologici, clinici e istopatologici dei quali disponiamo, e dando alle indagini chimiche del ricambio quella maggiore estensione che meritano le alterazioni epatiche per le funzioni complesse del fegato, si può riuscire a stabilire in vita la diagnosi di cancro cirrosi.

*(Continua).*

---

II.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. E. Marchiafava

# Contributo allo studio delle neoplasie epiteliali del fegato associate a cirrosi

per il dott. FRANCESCO FULCI.

L'associazione delle neoplasie epiteliali del fegato alla cirrosi costituisce uno di quei reperti anatomo-patologici, che da diversi anni è stato oggetto di numerose ricerche di anatomia e d'istologia.

Sebbene tale associazione patologica sia stata vagamente ricordata da Bamberger (1) e sia stata chiamata «adenoide» la neoplasia, la quale, dopo Rokitanski (2), Wagner (3), Griesinger (4), Rindfleisch (5), Friedreich (6), Klob (7), venne da Hoffmann (8) ed Eberth (9) prima, da Lancereaux (10) e Willigk (11) dopo indicata con il nome di «adenoma»; tuttavia spetta a Corazza (12) veramente il merito di avere sapientemente descritta l'unione del cancro alla cirrosi epatica in due casi. Nel primo di essi i due processi

erano distinti: l'uno, il cancro, nel lobo destro, l'altra nel sinistro; nel secondo, oltre alla neoplasia ed alla flogosi, si aveva la perforazione della vena porta, determinata dal tumore, che le era a contatto. Egli considerò il neoplasma secondario alla flogosi cronica, ma ritenne che ognuno dei due processi impedisse la diffusione dell'altro.

Kelsch e Kiener (13) invece ammisero che la cirrosi epatica si sviluppa contemporaneamente al neoplasma, essendone però patogeneticamente indipendente.

Seguirono i lavori di Wuliff (14), Weigert (15), Perls (16), Dubar (17), Bazy (18), Malthe (19), nei quali non è espressa alcuna opinione sui rapporti esistenti tra cancro e cirrosi.

Solo nel 1881 il Sabourin (20), avendo osservato in un fegato cirrotico una serie di lobuli, in cui le cellule epatiche gradualmente si trasformavano in tubuli ghiandolari, pensò che l'epatite fosse precedente al neoplasma, il quale si sviluppava « comm'un accident au cours de la cirrhose » e che perciò non esistesse alcun rapporto genetico fra i due processi.

Identica opinione manifestò Jungmann (21).

Brigidi e Banti (22), pubblicando lo stesso anno un lavoro importante sull'argomento, ammisero che il neoplasma, pur trovandosi nei dótti biliari, si origina sempre dalle cellule epatiche.

Birsch-Hirschfeld (23) invece sostenne che la neoplasia epiteliale può trarre origine nel fegato, tanto dal parenchima, quanto dall'epitelio dei dótti biliari e specialmente dagli ultimi rami di essi.

Questa idea fu confermata da Rovighi (24), il quale l'anno successivo pubblicò due casi di adenocarcinomi del fegato, dei quali l'uno si era sviluppato dalle cellule epatiche, l'altro da quelle dei dótti biliari. Considerò in diretta connessione la cirrosi con il neoplasma, e non come lesione precedente, nè simultanea, nè indipendente.

Seguirono le pubblicazioni di Selvestre (24 A), Merklen (24 B), Hayem e Gilbert (25), Dérignac e Gilbert (26), Charlewood Turner (27), Paul (28), e Brissaud (29).

Speciale menzione merita il lavoro interessante di Simmond (30), il quale descrisse un caso di cirrosi con adenomi multipii del fegato in un uomo di 75 anni, alcoolista. Considerò la flogosi cronica come il processo più antico, a cui era succeduta la formazione del tumore; concluse ammettendo che gli adenomi multipli si sviluppano nei fegati già ammalati.

Nell' 88 dopo le pubblicazioni di Staat (31), di Orth (32), di Homann (33), comparve lo studio interessante di Hanot e Gilbert (34) sui tumori del fegato. Essi ammisero lo sviluppo contemporaneo dei due processi, flogistico e neoplastico, promosso dalle stesse cause, che agiscono su tutti gli elementi epatici, epiteliali e connettivi.

Le pubblicazioni che seguirono furono numerose e poco importanti. Ricordo solo quelle di Hudson (35), Hale White (36), Martin Durr (37), Tollemer (38), Collinet (39), Catrin (40), von Hippel (41).

Nel '91 Brazzola (42), descrivendo un caso di neoplasma epiteliale del fegato, associato a cirrosi, riconobbe un certo nesso genetico esistente tra tumore e processo infiammatorio cronico, ammettendo che, sotto l'azione di un quid specifico (cause chimiche o meccaniche) ed in determinate circostanze di eredità e di predisposizione acquisita, possono gli epiteli dei dótti biliari e le cellule epatiche acquistare una maggiore attività neoformativa.

Due anni dopo si ebbe il lavoro del Cantù (43) e nel '94 quello del Frohmann (44). Questi, mentre dapprima si era mostrato convinto che in seguito alla cirrosi si possa avere, sotto l'influenza di uno stimolo sconosciuto, l'ipertrofia compensatoria degli elementi cellulari, ipertrofia che poi dà luogo alla formazione dell'adenoma, finì in seguito con il dichiararsi dalla parte di quegli autori i quali considerano i due processi come indipendenti l'uno dall'altro.

Siegenbeck von Heukelom (45) in seguito, servendosi di un materiale freschissimo, ha potuto, in 3 casi di adenomi del fegato legati a cirrosi, descrivere minutamente la trasformazione delle cellule epatiche in adenomatose. Considerò il neoplasma secondario alla cirrosi, escludendo però che questa abbia potuto rappresentare l'unica causa determinante lo sviluppo del tumore.

Contemporaneamente il Galvagni (46) pubblicava le sue importanti osservazioni cliniche sul cancro-cirrosi, non esprimendo però alcuna opinione sul rapporto patogenetico esistente tra la neoplasia e la proliferazione diffusa del connettivo interstiziale.

Il Thorel (47) intanto distingueva il cancro con cirrosi e la cirrosi carcinomatosa. Tutti i casi in cui nel fegato cirrotico si vedono noduli cancerosi sarebbero cancri con cirrosi; soltanto nella cirrosi carcinomatosa, forma rarissima del carcinoma epatico, cancro e cirrosi si svilupperebbero contemporaneamente e sotto l'influenza di una stessa causa. Il neoplasma nascerebbe sia dalle cellule epatiche, che dall'epitelio dei dótti biliari.

Nello stesso anno si ebbero i lavori di Fussel (48), Pugliesi (49), Testi (50-51). Questi riconobbe con Ceci l'esistenza di un rapporto patogenetico tra cancro e cirrosi nel senso che il neoplasma si svilupperebbe dagli epiteli dei dótti biliari, che si sono generati nel connettivo iperplastico neoformatosi in seguito al processo flogistico.

Markwald (52) invece volle considerare la cirrosi secondaria allo sviluppo dell'adenoma, in quanto che a misura che il tessuto epatico si distrugge per lo sviluppo intra-acinoso del tumore, il connettivo interacinoso prolifera, dando luogo alla cirrosi.

Conforme in parte alle idee di Markwald si mostrò anche il Pennato (53-54). Egli infatti considerò il cancro come il processo fondamentale primitivo, che,

determinando ostacoli nel circolo portale sia per le frequenti metastasi del tronco della porta, che per i semplici spostamenti in seguito all'aumento di volume dell'organo, può produrre le alterazioni cirrotiche, paragonabili a quanto si otterrebbe con la stenosi sperimentale della vena. Esiste però nei reperti anatomopatologici la prova costante di un rapporto diretto tra i rami venosi occlusi e la estensione della cirrosi, che ne dovrebbe derivare?

Seguirono i lavori di Engelhardt (55) e di Witwischy (56), nei quali non è considerata la quistione dal punto di vista patogenetico e quindi quello veramente importante di Gabbi e Cardile (57).

Questi due autori, che ai casi pubblicati dagli altri aggiunsero tre osservazioni proprie, pur ritenendo probabile l'opinione di Hanot e Gilbert, secondo la quale epitelioma e cirrosi si svolgerebbero sotto l'influenza della stessa causa morbosa, ammisero che nel maggior numero dei casi primitivamente si svolge l'epitelioma, che per contatto provoca un'irritazione connettivale, da cui ha luogo la cirrosi atrofica; nel minor numero invece prima si è svolta la cirrosi e poi il neoplasma, essendo la porzione di fegato cirrotico assai maggiore di quella neoplastica e riferendosi i sintomi alla cirrosi volgare sino agli ultimi momenti della malattia. In entrambi i casi i due processi sarebbero etiologicamente e anatomicamente indipendenti.

Schmieden (58) invece, scrivendo che le neoformazioni epiteliali si originano dalle cellule epatiche, sia dalla periferia che dal centro degli acini, considerò la cirrosi come il fatto antico e primitivo, cui seguono un'ipertrofia ed un'iperplasia vicarianti degli epiteli epatici, da cui può trarre origine la neoplasia.

Identica opinione del resto manifestarono il Fabris (59), descrivendo minutamente un caso di cirrosi atrofica, associata ad adenoma intraepatico e paraepatico, il Caminiti (60) e il Fraser (61), il quale osservò che le cellule dell'adenoma studiato in parte traevano la loro origine dagli epiteli della vescichetta biliare, in parte dalle cellule epatiche.

Anche nel caso di Clan (62) si aveva una proliferazione della vescichetta biliare.

Estraneo a tali discussioni si mantenne Jona (63) non esprimendo alcuna opinione sul rapporto esistente tra l'adenoma solitario e la cirrosi del fegato nel caso considerato.

Nello stesso anno si ebbe il lavoro del Bonome (64) e quindi quelli di Pepere (65) di Rollino (66) e di Nazari (67).

Il Nazari rilevò l'esistenza di tre forme distinte di neoformazione epiteliale in fegato cirrotico. La prima rappresentata dall'adenoma a cellule del tipo di quelle epatiche, la quale avrebbe origine dagli epiteli parenchimatosi. In essa è frequente la presenza di cellule giganti polinucleate e di veri sincizi, contenenti un numero notevole di nuclei (sino a 30-40).

La seconda, costituita dall'adenoma a cellule cilindriche, adenoma tubulare biliare, che deriverebbe dall'epitelio dei dótti biliari.

La terza infine formata da cellule epiteliali polimorfe e atipiche, che, non avvolte a guisa di capsula dal rivestimento fibroso connettivale, notato nelle due forme precedenti, invadono il tessuto epatico a guisa di gettoni.

Egli ritenne che la notevole frequenza con cui le due affezioni, flogistica e neoplastica, si trovano accoppiate sia argomento sufficiente per escludere il carattere di accidentalità e di indipendenza di esse. Escluse la possibilità che la cirrosi segua la neoformazione epiteliale e sia determinata da questa. Ammise con la maggior parte degli autori che la cirrosi precede il neoplasma sia per la proporzionalità con cui i due processi si presentano accoppiati nel sesso maschile e nel femminile, che per l'analogia tra la neoformazione epiteliale nella cirrosi con quelle che insorgono nell'organismo sopra neoformazioni connettivali per cicatrici o flogosi croniche; che infine per l'esistenza in tutti i casi conosciuti di cancro-cirrosi, di quei momenti etiologici, capaci di produrre la cirrosi epatica volgare.

Sembrano quindi definite le due importanti quistioni che hanno determinato tanta divergenza di opinioni tra i varî autori, riguardo cioè al vero punto di origine dell'epitelioma del fegato e ai rapporti esistenti tra i due processi, flogistico e neoplastico, potendosi ritenere l'epitelio epatico e quello dei dótti biliari come punto di insorgenza possibile del tumore e con ragione considerare la cirrosi il fatto antico e primitivo, ammettendo o meno, come dice il Fabris, un rapporto intimo di causa ed effetto tra questa e quello.

* * *

Io però ho voluto ripigliare quest'argomento per far conoscere due casi, che ho avuto occasione di osservare nella sala incisoria del Policlinico Umberto I e che ho creduto di una certa importanza, in quanto che presentano delle particolarità, non ancora registrate dalla letteratura medica.

Osservazione I. — T..... B..... di anni 60, donna di casa. Nulla di notevole negli antecedenti ereditarî. Le mestruazioni, cominciate a 15 anni, proseguirono regolarmente. Non soffrì i comuni esantemi dell'infanzia. Non ebbe lues.

Maritata, ebbe sei gravidanze a termine e due aborti in terzo mese.

Nel 1902 soffrì di colica (epatica?) durata due giorni; non ebbe ittero e si rimise completamente.

Nel gennaio 1907 in pieno benessere fu colta da dolori forti al quadrante superiore destro dell'addome, irradiantisi posteriormente alla schiena, tanto da essere costretta al riposo a letto. Applicò sulla parte dolente dei cataplasmi caldi, ottenendone qualche miglioramento. D'allora in poi il dolore alla regione ipocondriaca destra si era mantenuto persistente.

Entrò all'ospedale il 27 febbraio 1907 e nei primi due giorni di degenza

accusò dolori addominali diffusi; ebbe ventre meteorico, non ittero; ebbe vomito con emissione di tre ascaridi.

Nel quarto giorno di degenza comparve una tinta itterica della congiuntiva bulbare, colorazione che andò sempre aumentando nei giorni successivi come la dolorabilità dell'addome.

La febbre era intermittente, piuttosto alta. Non si riscontrò albumina nelle orine.

Verso le ore 20 del 13 marzo accusò dolore fortissimo all'addome. Il ventre era fortemente meteorico, la febbre a 39°,2. Nelle ore successive la temperatura si abbassò e la morte avvenne nelle prime ore del giorno successivo.

*Diagnosi clinica.* — Colica epatica. Ittero acuto.

*Autopsia.* — L'autopsia non rileva altre alterazioni, degne di speciale menzione, oltre quelle del fegato. Questo si presenta notevolmente deformato ed il lobo sinistro sembra mancare quasi del tutto.

La superficie dell'organo è variegata: granulosa in alcuni punti, liscia in altri. Anche il colorito è vario: in alcune parti biancastro, in altre verdastro.

Aderenze connettivali recenti fanno aderire i due foglietti del peritoneo.

Alla sezione il fegato presenta un aspetto variegato: una gran parte di esso mostra i caratteri del fegato cirrotico ed in mezzo a questo risaltano dei noduli verdi, fortemente punteggiati in scuro (noduli neoplastici), mentre poi del pus giallognolo esce dalle vie biliari (angiocolite suppurativa).

La cistifellea è sporgente dal margine anteriore del fegato e contiene della bile, di aspetto quasi normale. La vena porta è trombizzata, non la v. splenica. Sezionando la vena porta si vede che è ripiena di una massa che certo non è sangue e che si stacca facilmente dalle pareti. Si tratta di una trombosi neoplastica, come dimostra anche l'esame microscopico a fresco e per congelazione.

Nel duodeno, spremendo la papilla di Vater, esce un materiale giallognolo, che all'esame microscopico e culturale ha dimostrato la presenza del *b. coli communis.*

Il dótto pancreatico si presenta normalmente pervio e di ampiezza normale. La sua mucosa non presenta alterazioni apprezzabili.

*Diagnosi anatomica.* — Cirrosi del fegato. Cancro nodulare. Trombosi neoplastica della vena porta. Ascite. Angiocolite suppurativa. Periepatite. Itterizia.

*Esame microscopico.* — Per le ulteriori ricerche istologiche piccoli pezzi prelevati dalle diverse parti del fegato vengono fissati in alcool assoluto, quindi inclusi in paraffina, sezionati al microtomo, colorati con emallume od ematossilina di Ehrlich ed eosina, con carminio boracico ed alluminoso, con i metodi di Van Gieson per le fibre connettivali, Weigert per le fibre elastiche, Weigert per la fibrina, Gram, Löffler, Ziehl.

All'esame microscopico si riconoscono i caratteri di un'epatite cronica fibrosa, monolobulare. Il connettivo neoformato è denso, fibroso, povero di elementi cellulari fissi, scarsamente vascolarizzato e con canalicoli biliari di nuova formazione; presenta però in qualche punto di maggiore addensamento una discreta infiltrazione leucocitaria recente.

In qualche tratto appare evidente l'infiltrazione grassa del parenchima epatico: grosse gocciole adipose occupano gli elementi cellulari, il cui nucleo, spinto alla periferia, è circondato da un sottile residuo protoplasmatico. Questo è più grossolanamente granuloso che nelle altre cellule parenchimatose e presenta talora inclusi dei granuli di un colorito giallo-ocraceo.

Con la flogosi cronica descritta fa notevole contrasto la presenza di noduli di varia grandezza, di forma rotondeggiante od ovoidale, i quali sono separati

dal rimanente tessuto epatico da uno strato di connettivo spesso, ricco di elementi cellulari, poco infiltrato e con vasi sanguigni e biliari neoformati.

Tali noduli sono costituiti da larghi gettoni epiteliali, variamente diretti, i quali lasciano tra di loro degli spazî rivestiti da endotelio.

I gettoni sono formati da cellule, che presentano caratteri e forma che in parte ricordano quelli degli elementi epatici, da cui però si differenziano per le note di evidente atipia: volume maggiore, più vivace colorazione del protoplasma e del nucleo; che è rotondo od ovale, per lo più eccentrico, ricco di cromatina, spesso irregolarmente disposta; si ha inoltre presenza di granulazioni protoplasmatiche più grossolane e minore regolarità

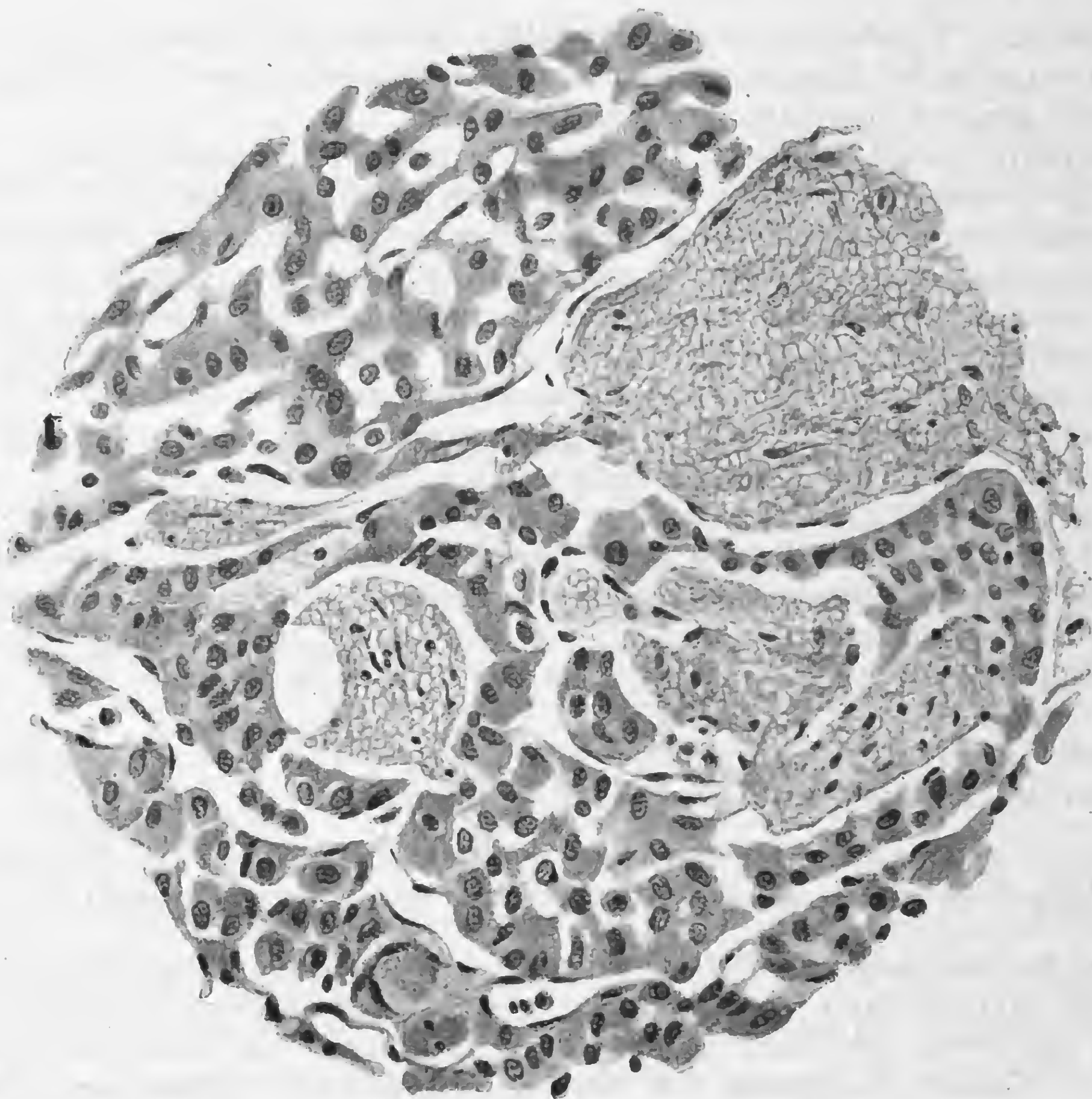



FIG. I. — Focolai emorragici tra gli elementi della neoformazione adenomatosa. Obb. 6. Ocul. 4 comp. (Zeiss).

nella distribuzione cellulare. Si osservano rare cellule giganti, contenenti varî nuclei (5-6).

La stroma di sostegno degli elementi neoplastici descritti è scarso e formato da connettivo fibrillare sottile e da capillari.

Nell'interno della massa neoplastica e specialmente al limite tra questa e il tessuto epatico si notano numerosissimi focolai emorragici, di data non recente, dei quali alcuni sono semplicemente infiltrati da leucociti in gran parte mononucleati, altri in via di organizzazione.

Un fatto però interessante richiama l'attenzione: la presenza di veri ascessi di origine angiocolitica. Infatti non solo sono dilatati enormemente i dótti biliari che decorrono nel tessuto epatico, ma anche quelli neoformatisi nel connet-

tivo fibroso ed in molti di essi è evidentissima l'esistenza di un processo suppurativo.

Il rivestimento epiteliale del dotto notevolmente dilatato, è così fortemente schiacciato da ricordare quasi l'aspetto di un rivestimento endoteliale. Esso contiene la sostanza purulenta, nella quale si riconoscono i leucociti mono- e polinucleati. In qualche tratto la parete epiteliale è stata distrutta ed il focolaio purulento ha invaso e distrutto il circostante tessuto epatico e la massa neoplastica.

Nei preparati colorati con il metodo di Löffler è possibile riconoscere all'interno del focolaio flogistico un germe, con caratteri morfologici molto simili a quelli del *b. coli communis.*

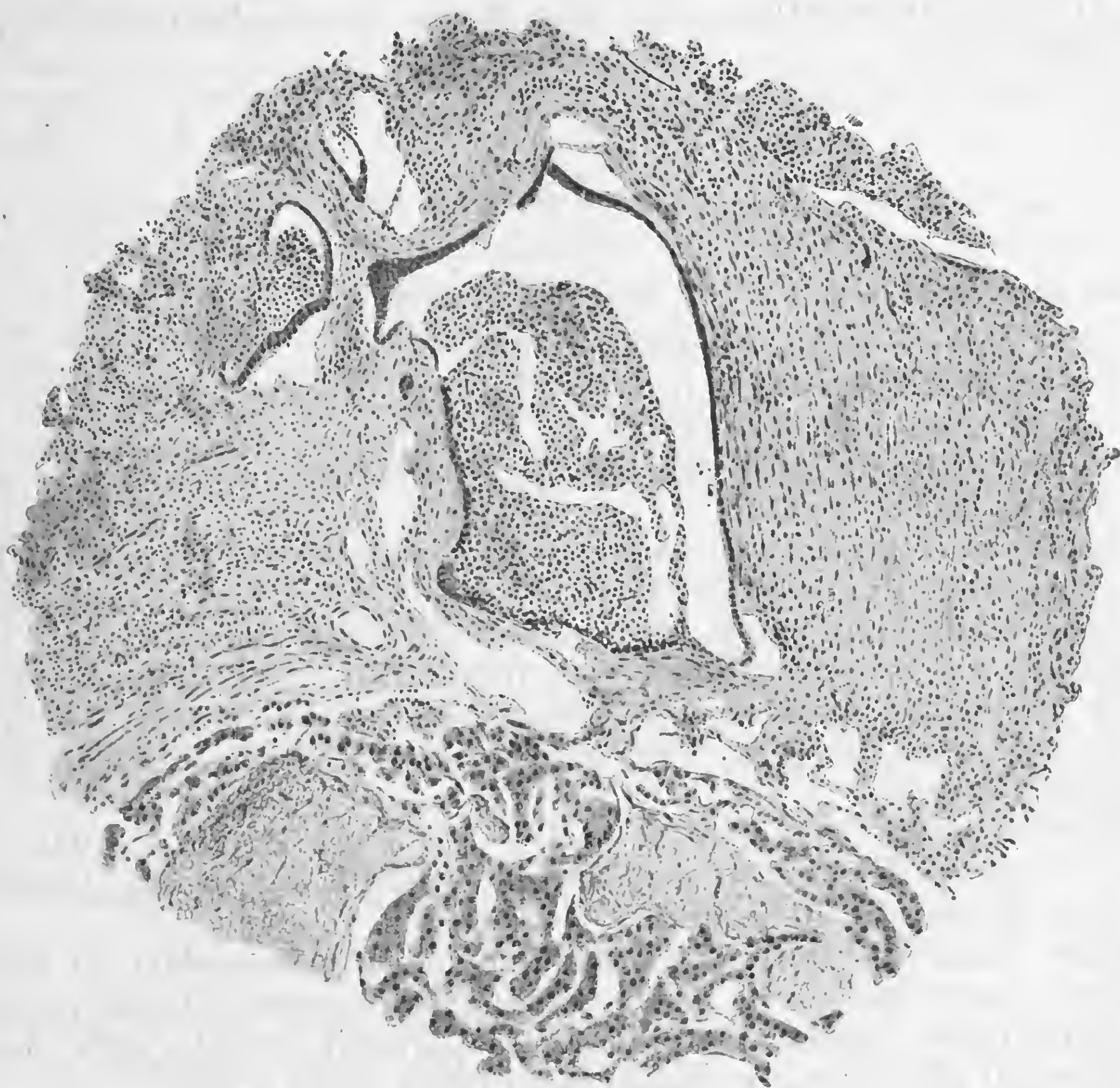



FIG. II. — In basso la neoformazione adenomatosa con focolai emorragici.
Nella parte centrale canalicoli biliari dilatati, contenenti la sostanza purulenta.
All'interno il connettivo neoformatosi in seguito al processo cirrotico.
(Debole ingrandimento).

Il trombo riscontrato nell'interno della vena porta si mostra costituito da una massa centrale neoplastica, formata da cellule con caratteri e forma riferibili a quelli degli elementi dei noduli neoplasici del fegato. Attorno ad essa si osserva una notevole deposizione di fibrina, infiltrata da leucociti.

Studiando il comportamento del tessuto elastico, si nota che esso in corrispondenza della capsula glissoniana forma un reticolo poco spesso, il quale decorre ondulato e parallelo alla superficie del fegato, poggiando sopra un tessuto che mostra una ricca infiltrazione parvicellulare. Seguendo le trabeccole connettivali, il tessuto elastico penetra nell'interno del parenchima

epatico; si presenta più abbondante in corrispondenza dei punti in cui il connettivo è più spesso e fibroso; termina risolvendosi in sottili filamenti.

Le fibre elastiche si notano anche nell'involucro connettivale, che delimita i varî noduli neoplastici.

In corrispondenza dei focolai flogistici suppurativi non si vedono fibre elastiche, le quali compaiono ad una certa distanza. Solo in qualche caso si notano dei sottili filamenti elastici nell'interno degli ascessi, ricordando quelli che insieme alle fibre connettivali decorrevano nello spessore dell'organo.

Il tessuto elastico in vicinanza dei vasi sanguigni e biliari non presenta notevoli alterazioni qualitative e quantitative.

*Diagnosi microscopica.* — Epatite cronica fibrosa monolobulare, associata a neoformazione epiteliale adenomatosa con elementi del tipo delle cellule epatiche. Trombosi neoplastica della vena porta. Focolai flogistici suppurativi di origine angiocolitica.

* * *

Osservazione II. — A..... M..... di anni 57.

Nulla di notevole nell'anamnesi remota.

Quando entrò all'ospedale (12 febbraio 1908) aveva dolore all'ipocondrio destro ed all'addome, che datava già da 15 giorni.

Alla regione epigastrica si palpava una tumefazione globosa, che, secondo l'infermo, datava dalla nascita.

Nei giorni successivi il fegato si presentava leggermente ingrandito, bernoccoluto, poco dolente. Vi era ascite. Il 16 febbraio 1907 gli sopravvenne una polmonite lobare destra, alla quale soccombette in terza giornata.

All'*autopsia* il fegato di volume poco ingrandito (con diamento trasverso massimo di 24 cmc. e diametro massimo antero-posteriore di 15 cm.), di consistenza aumentata, di peso 1900 gr., si presenta molto alterato nella sua conformazione esterna.

La deformazione è maggiore a carico del lobo destro, il quale presso all'incisura, vicino al legamento sospensorio, presenta una grossa tumefazione anormale, che descriverò in seguito.

I margini epatici si presentano ovunque molto arrotondati; la superficie esterna mostra sollevamenti di vario volume, intramezzati da depressioni; la capsula è dappertutto ispessita, ma lascia trasparire il colorito vario dei sollevamenti, dei quali alcuni sono giallastri, altri di un verde erba.

Sulla faccia concava si nota un aumento notevole del lobo quadrato.

La cistifellea è di volume quasi normale, però il fondo sporge dal margine anteriore del fegato tra l'incisura e la tumefazione accennata.

Quest'ultima presenta il volume di un'arancia, una forma sferoidale, un colorito biancastro, una consistenza elastica quasi fluttuante.

Al taglio lascia scorgere la struttura caratteristica della cisti da echinococco e da essa escono numerose cisti figlie.

La superficie di sezione del fegato presenta un coloritova riegato, cioè dei noduli di vario volume, da una capocchia di spillo ad un pisello, di un colorito giallo-ocra, un po' sollevati, circondati da connettivo grigio-roseo.

Inoltre sparsi in modo non uniforme si notano numerosi noduli, di varia grandezza e colorito: alcuni della grossezza di un chicco di canape, altri più grandi di una grossa noce; alcuni di colorito grigio tendente al verde, altri di colore spiccatamente verde erba.

Nei noduli più grandi si notano altresì numerose piccole zone di rammollimento. La loro consistenza è quasi molle.

La mucosa dei dótti biliari maggiori, della cistifellea e del dótto pancreatico non presenta alterazioni apprezzabili. Normali sembrano l'arteria epatica e gli sbocchi delle vene sopraepatiche nella cava inferiore.

Esaminando una delle grosse diramazioni della vena porta, verso destra, la si trova ulcerata e con il lume ripieno di una poltiglia giallo verdastra, simile nell'aspetto al centro rammollito dei noduli già descritti.

*Diagnosi anatomica.* — Cisti da echinococco del margine anteriore del lobo destro del fegato, vicino al legamento sospensorio. Cancro-cirrosi. Periepatite cronica. Trombosi neoplastica della vena porta. Ascite. Ispessimento e retrazione del piccolo omento con aderenze ed uncinamento del duodeno alla cistifellea. Tumore cronico di milza con perisplenite cronica. Nefrite cronica. Leggiera ipertrofia di tutto il cuore. Epatizzazione rossa del lobo superiore del polmone destro.

*Esame microscopico.* — All'esame microscopico dei pezzi, trattati come per il caso precedente, si riconoscono i caratteri della epatite cronica fibrosa interstiziale, prevalentemente perilobulare: larghe strisce di tessuto connettivale, riccamente infiltrato da elementi parvicellulari e provvisto di vasi sanguigni e biliari neoformati, circondano e strozzano i varî lobuli epatici, in alcuni dei quali si nota appena uno stato di infiltrazione grassa.

Accanto al processo flogistico si presentano dei noduli di varia forma e grossezza, separati dal parenchima epatico da uno strato di connettivo, variamente spesso ed in genere poco infiltrato.

I noduli più piccoli, numerosi, piuttosto rotondeggianti, pigmentati dalla bile e più o meno nettamente delimitati, sono costituiti da cordoni formati da cellule epiteliali, generalmente di forma poligonale, non molto regolare, alcune più piccole, altre più grosse con protoplasma abbondante, granuloso, con nuclei grandi, intensamente colorati, talora multipli (cellule giganti).

Queste misurano sino a 70-80-90 $\mu$; presentano una forma molto varia ed irregolare, un protoplasma abbondante, grossolanamente granuloso, con margini poco netti ed indecisi. I loro nuclei sono in numero vario (10-20-30) ed in genere poco colorati; talora sono disposti a catena o a corona o in ammasso moriforme; talora sono riuniti in gruppi ai due poli della cellula.

Alla periferia di questa talora si notano dei residui nucleari, circondati da scarso protoplasma granuloso, poco colorato che pare tenda a confondersi con quello della cellula gigante, in modo che, come ha notato anche il Pepere, sembra trattarsi di elementi in fase regressiva che si aggiungano ad essa.

In qualche altro punto poi si osserva come una larga massa protoplasmatica granulosa con uno o due nuclei nella parte centrale, mentre alla periferia si notano delle cellule in fase regressiva molto vicine ad essa, e quasi confondendo il protoplasma loro con quello gigante.

Questi e gli altri elementi neoplastici descritti, riuniti in cordoni che sono tra di loro separati da ampi vasi a sottile rivestimento endoteliale, sono sostenuti da un esile reticolo connettivale. Essi ricordano nella forma le cellule epatiche, ma se ne distinguono per l'irregolarità della distribuzione, per il modo di colorarsi, per il protoplasma più granuloso, per il volume alquanto maggiore.

I noduli neoplastici più grossi, i quali macroscopicamente presentavano un aspetto variegato per l'alternarsi di masse molli, grigio-rosse, grigio-gialle, verde erba, istologicamente si mostrano nettamente delimitati dal tessuto epatico

da una capsula connettivale spessa e fibrosa e qualcuno di essi è costituito da elementi non molto simili a quelli dei nodi neoplastici più piccoli, e diversamente disposti.

Alcuni gettoni infatti assumono una disposizione ad alveoli più o meno grandi, i quali sono rivestiti da un solo strato di elementi epiteliali cubici appiattiti, sono sostenuti da uno stroma tenue di connettivo e contenengono uno scarso *detritus* con pochi corpuscoli rossi. Contemporaneamente si notano delle formazioni tubulari: tubuli ad uno o a più strati di cellule con lume centrale ben limitato.

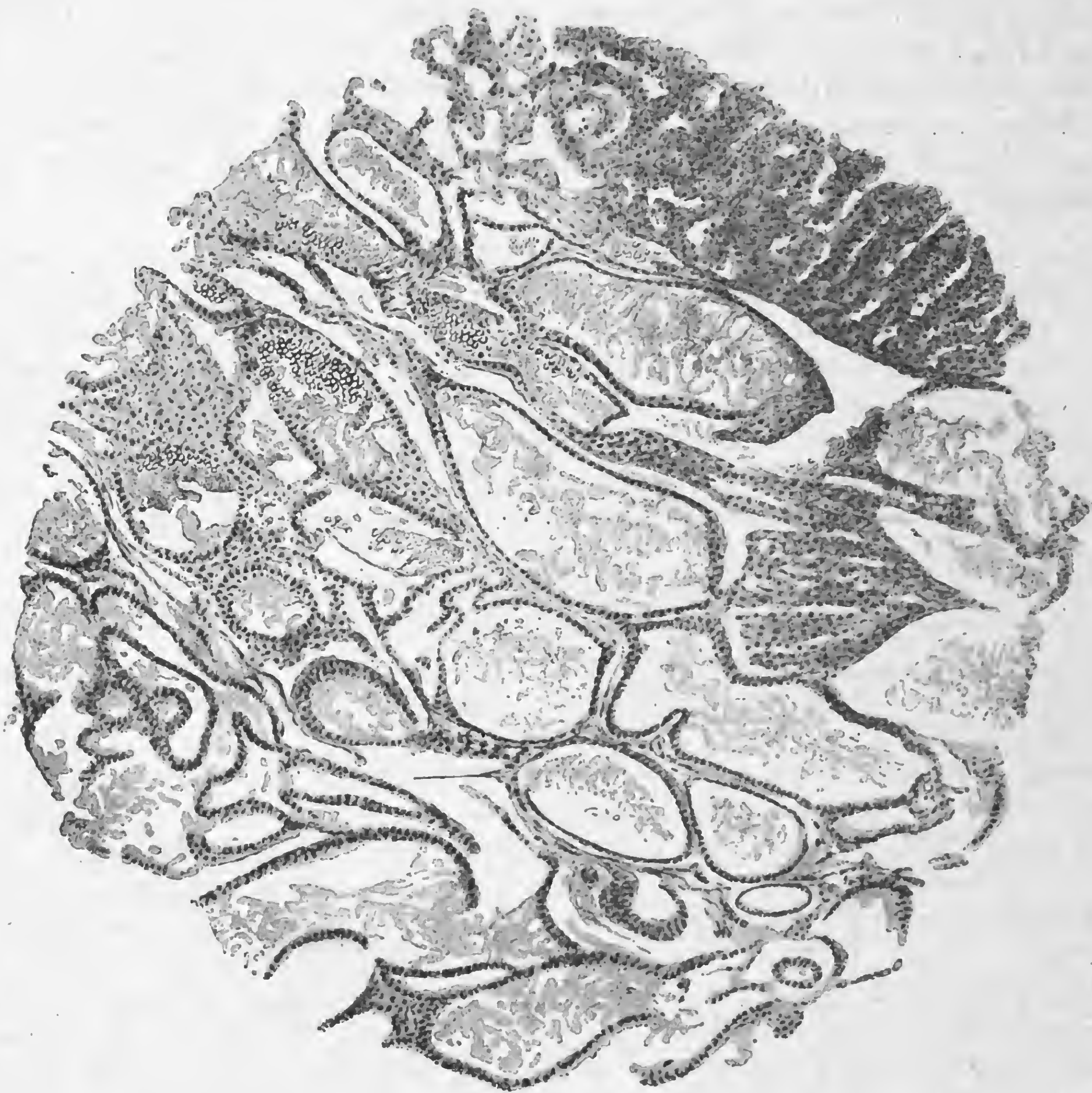



FIG. III. — Sezione di un grosso nodulo neoplastico per dimostrarvi la presenza di cordoni epiteliali, separati da vasi rivestiti da sottile endotelio, le formazioni alveolari e le tubulari. (Debole ingrandimento).

In altri punti gli zaffi neoplastici sono massicci e lasciamo solo dei piccoli spazî occupati da vasi a parete endoteliale. Si hanno inoltre emorragie e necrosi nel tessuto neoplastico, penetrazione degli elementi del tumore nei vasi e infiltrazione di esso nel connettivo.

Facilmente poi si riconosce all'interno di una capsula molto spessa, scarsamente infiltrata e provvista di vasi sanguigni e biliari, la presenza delle caratteristiche lamelle parallelle, che costituiscono l'involucro chitinoso della cisti da echinococco osservata.

All'esame microscopico dei preparati colorati con il metodo di Weigert per

le fibre elastiche, si nota che in corrispondenza della capsula del Glisson queste hanno assunto uno sviluppo maggiore del normale. Esse vi formano un largo reticolo, che si mantiene parallelo alla superficie epatica e presenta delle maglie poco più strette alla periferia, più lasse internamente, generalmente ondulate ed intricate con le fibre connettivali.

Dalla capsula glissoniana le fibre elastiche si partono seguendo le larghe striscie connettivali che strozzano i vari lobuli epatici e, mantenendo un decorso ondulato, si addensano in corrispondenza degli spazî triangolari, dove circondano i vasi sanguigni e biliari, prendendo parte alla struttura delle loro pareti.

Il tessuto elastico è anche bene riconoscibile nello strato di connettivo spesso, che delimita i varî noduli neoplastici.

Anche alla periferia della cisti da echinococco si nota un notevole aumento del tessuto elastico.

L'esame istologico di una delle ramificazioni principali della vena porta dimostra come essa sia completamente occlusa da una neoformazione epiteliale, avente gli stessi caratteri dei noduli neoplasici più piccoli, descritti nel fegato.

*Diagnosi microscopica.* — Cirrosi epatica volgare. Neoformazione epiteliale adenomatosa con elementi appartenenti a due tipi diversi. Trombosi neoplasica della vena porta. Cisti da echinococco.

* * *

Da quanto si è detto risulta anzitutto che i due casi descritti presentano fra di loro una serie di caratteri comuni.

In entrambi infatti si tratta di individui di età avanzata (60 anni nel primo, 57 nel secondo), nei quali l'epatite cronica fibrosa è associata a noduli epiteliali neoplastici, che si mostrano distinti dal tessuto epatico da uno strato abbastanza spesso di connettivo fibroso, che li avvolge a guisa di capsula e costituiti da elementi con caratteri che in genere ricordano quelli del parenchima epatico.

Per questa analogia di struttura si potrebbe pensare che gli elementi neoplasici nei due casi si siano originati dalle cellule epatiche e che nelle formazioni alveolari e tubulari del secondo caso essi abbiano subito un grado ulteriore di metaplasia.

In entrambi poi esiste la trombosi della vena porta e l'ascite.

Le cellule giganti, bene evidenti specialmente nel secondo caso, sembrano rappresentare veri sincizi epiteliali.

Il tessuto elastico si presenta, come ordinariamente nelle cirrosi, aumentato ma più nel secondo che nel primo caso.

Da entrambi i casi risulta inoltre evidente la possibilità della coesistenza in uno stesso fegato di tre diversi processi morbosi, cioè della cirrosi, del cancro e dell'angiocolite suppurativa in un caso, della cirrosi, del cancro e della cisti da echinococco nell'altro.

Inoltre il reperto istologico dimostra che tali processi coesistevano senza punto modificarsi vicendevolmente nella loro evoluzione e struttura.

La conoscenza di questi fatti non interessa soltanto dal punto di vista anatomico, ma anche clinicamente, poichè in casi simili può rendere possibile una più esatta interpetrazione di alcuni sintomi.

Così nel primo caso il dolore degli ultimi periodi, l'ittero, la feobre, erano sicuramente in rapporto con l'angiocolite suppurativa e con la periepatite secondaria a questa; nel secondo caso la tumefazione globosa del lobo destro del fegato doveva essere collegata con l'esistenza della cisti parassitaria, il cui precedente sviluppo risultava anche dai dati anamnestici.

Roma, marzo 1908.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Bamberger. *Krankheit. des Chylopoët System.* in Virchow's Handb. der spec. Patholog. und Therapie.
2. Rokitanski. *Ueber Tumoren bestehend aus Lebertextur neuer Bildung.* Allgem. Wien. med. Zeit., 1859, n. 14, S. 98.
3. Wagner. *Die Structur des Leberkrebses.* Archiv für Heilkunde, 1861, S. 209.
4. Griesinger. *Das Adenoid der Leber.* Archiv für Heilkunde, 1864, S. 385-394.
5. Rindfleisch. *Mikroscopische Studien über das Leber-Adenoid.* Archiv für Heilkunde, 1864, S. 394-401.
6. Friedreich. *Ueber multiple knotige Hyperplasie der Leber und Milz.* Virchow's Archiv, 1865. Bd. 33, S. 48-65 und S. 553.
7. Klob. *Zur pathologischen Anatomie der Leber. Fall von akuten gelber Leber-Atrophie, scheinbare Leber-Adenoide.* Wien. med. Wochen., 1865, n. 75, 76, 77.
8. Hoffmann. *Grosses Adenom der Leber.* Virchow's Archiv, 1867, Bd. 39, S. 193.
9. Eberth. *Untersuchungen über die normale und pathologische Leber. Das Adenom der Leber.* Virchow's Archiv, 1868, Bd. 43, S. 1-8
10. Lancereaux. *Contribution à l'étude de l'hépato-adénome.* Paris, 1867.
11. Willigk. *Beitrag zür Histogenese des Leber-Adenoms.* Virchow's Archiv, 1870, Bd. 51, S. 208.
12. Corazza. *Cancro e cirrosi del fegato in particolare distribuzione.* Bollet. delle Scienze mediche di Bologna, 1871.
13. Kelsch et Kiener. *Contribution à l'étude de l'adénome du foie.* Archiv. de physiolog. norm. et patholog., 1876.
14. Wullff. *Der primäre Leberkrebs.* Inaugural Dissertation Tübingen, 1876.
15. Weigert. *Ueber primäres Lebercarcinome.* Virchow's Archiv, 1876, Bd. 67, S. 500.
16. Perls. *Lehrbuch des allgemeinen patholog. Anatomie und Pathogenesis,* 1877, Bd. 1, S. 481.
17. Dubar. *Cirrhose et cancer primitif du foie.* Bulletin de la Société Anatom., 1879, p. 405.
18. Bazy. *Foie ou s'étaient developpés côte à côté la cirrhose et le cancer.* Société Anatom. 1879, pag. 613.
19. Malthe. *Carcinom Kirrotisch Lever.* Norks Magazin för Lager, 1879.
20. Sabourin. *Contribution à l'étude des lésions du parenchime hépatique dans la cirrhose.* Paris, 1881.
21. Jungmann. *Ein Fall von cirrotischer Leber mit adenom Bildung und Uebergang dess. in Carcinom.* Inaug. Dissert., Berlin, 1881.
22. Brigidi e Banti. *Adenoma tubulato del fegato.* Lo Sperimentale, 1881.
23. Birsch-Hirschfeld. *Lehrbruh der patholog. Anatomie,* 1882.

24. ROVIGHI. *Sull'adenoma del fegato*. Archivio per le scienze mediche, 1883, vol. 3°.
24-A. SELVESTRE. *Cirrhose avec adénome hépatique*. Union médic., 1882.
24-B. MERKLEN. *Note sur un cas de cirrhose atrophique avec avec adenom. génér. du foie*. Revue mens. de méd., 1883.
25. HAYEM et GILBERT. *Cancer primitif enkysté du foie*. Union médicale, 1884.
26. DÉRIGNAC et GILBERT. *Cancer adénoide du foie*. Gaz. médic. de Paris, 1884, pag. 28.
27. CHARLEWOOD-TURNER. *Cirrosis of the liver with liver cells and fragments of hepatic tissue*. Transaction of the patholog. Society of London, 1884, vol. 35, pag. 222.
28. PAUL. *Cases of adenoma and primary carcinoma of the liver*. Transactions of the patholog. Society of London, 1884, vol 36, pag 238.
29. BRISSAUD. *Adénome et cancer hépatique*. Archiv. génér. de Médecine. Paris, 1885, II, pag. 129.
30. SIMMOND. *Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber*. Archiv für Klinische Medic., 1884, Bd. 34, S. 388.
31. STAAT. *Ein Fall von Adenoma hepatis*. Inaug. Dissertation, Lippstadt, 1886.
32. ORTH. *Pathologische Anatomie*, 1887, S. 955.
33. HOMANN. *Ein Fall von Leber Adenom*. Inaug. Dissertation, Wurzburg, 1888.
34. HANOT et GILBERT. *Etudes sur les maladies du foie*. Paris, 1888.
35. HUDSON. *Primary carcinom of liver*. Transaction of the patholog. Society of London, 1889, vol. 40, pag. 137.
36. HALE WHITE. *On primary malignant disease of the liver*. Guy's Hospital Reports, 1890, vol. 47, pag. 59.
37. MARTIN DURR. *Cancer avec cirrhose*. Bullet. de la Société Anat., 1891, pag. 632.
38. TOLLEMER. *Cancer primitif du foie avec cirrhose*. Bullet. de la Société Anatom., 1891, pag. 632.
39. COLLINET. *Epitheliome parenchim. du foie*. Bullet. de la Société Anatom., 1892 93.
40. CATRIN. *Adénomes du foie*. Union médicale, 1892.
41. HIPPEL. *Ein Fall von multiplen Adenome*. Virchow's Archiv., Bd. 123, S. 473.
42. BRAZZOLA. *Neoplasie epiteliali primitive del fegato e cirrosi*. Bollettino Scienze Mediche di Bologna, 1891, fasc. 12°.
43. CANTÙ. *Cirrosi del lobo destro; cancro-cirrosi del sinistro*. Rendiconto dell'Ospedale di Sant'Andrea. Genova, 1893.
44. FROHMANN. *Ueber das Leber Adenom*. Inaugural Dissertation, Königsberg, juli, 1894.
45. SIEGENBECK von HEUKELOM. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, 1894, Bd. 16, S. 342.
46. GALVAGNI. *Cancro-cirrosi del fegato*. Archivio Italiano di Clinica Medica, 1894, p. 517.
47. THOREL. *Die Cirrhosis hepatis carcinomatosa*. Ziegler's Beiträge, Bd. 18, 1895.
48. FUSSEL. *Carcinom of the liver with cirrhosis*. In University Medical Magazine, 1895.
49. PUGLIESI. Resoconto dell'Ospedale di Lodi, 1895.
50. TESTI e CECI. *Cancro primitivo in fegato cirrotico*. Giorn. internazionale delle Scienze mediche, anno 2°, 1880.
51. TESTI. *Cancro-cirrosi epatica*. Riforma medica, 1895, pag. 721.
52. MARCKWALD. *Das multiple Adenom der Leber*. Virchow's Archiv, 1896, Bd. 144, S. 29.
53. PENNATO. *Sul cancro-cirrosi del fegato*. Archivio italiano di Clinica medica, 1896.
54. ID. *Cancro-cirrosi del fegato*. Riforma medica, 1897.
55. ENGELHARD. *Ueber das multiple und solitäre Adenom der Leber*. Deut. Archiv für Klinis. Med., 1898, Bd. 60.
56. WITWISCHY. *Zur Lehre von den adenoiden Neubildungen der Leber*. Zeits. für Klinis. Medic., 1899, Bd. 63.
57. GABBI e CARDILE. *Cancro-cirrosi del fegato*. Archivio italiano di Clinica medica, 1899.
58. SCHMIEDEN. *Leber-Cirrhose und multiple Adenom. Bildung der Leber*. Virchow's Archiv, Bd. 159, S. 290.

59. FABRIS. *Adenoma epatico e paraepatico con cirrosi.* Giornale della R. Accademia di Medicina. Torino, 1900.
60. CAMINITI. *Sull'adenoma solitario del fegato con cirrosi epatica.* Giornale internazionale di medicina. Roma, 1901. Archiv für Klinisc. Chirurgie, Bd. 69, Heft. 3.
61. FRASER. *Ein Fall von Leber-Cirrhose mit,* ecc. Virchow's Archiv, 1901, Bd. 165, S. 540.
62. CLAN. *Multiphe Adenom-Bildung in einer cirrhotischen Leber.* Prag. Med. Wochensch., 1901, n. 22-23.
63. JONA. *Adenoma solitario in fegato cirrotico.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1901, n. 7, pag. 88.
64. BONOME. *Adenoma e cirrosi del fegato.* Atti del R. Istituto veneto di scienze, lettere ed arti, 1901.
65. PEPERE. *I tumori maligni primitivi del fegato.* Napoli, 1902.
66. ROLLINO. *Sul cancro cirrosi.* La Riforma Medica, n. 4, 1905.
67. NAZARI. *Contributo allo studio delle neoformazioni epiteliali associate a cirrosi del fegato.* Policlinico, vol. 12, 1895. Centralblatt für Allg. Pathol. und Patholog. Anatomie. Septem. 1907. n. 18. S. 741.

## III.

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MESSINA.
diretto dal prof. GASPARE D'URSO

# Ricerche sulla diagnosi differenziale tra essudati e trasudati

per il dott. GALLETTA VINCENZO.

(*Continuaz. e fine, v. fasc. 8*).

4° *Lipase.* — Nei trasudati la riscontrai in un caso di cmc. 0.10; in uno cmc. 0.15; in tre cmc. 0.20; in due cmc. 0.30; in uno, infine cmc. 0.50 (osservazione 6ª).

Negli essudati in cinque casi cmc. 2; in uno di cmc. 2.20; in quattro di cmc. 2.50; in due di cmc. 1.80; in cinque di cmc. 1.50; in uno di cmc. 2.40; in due di cmc. 2.25; in due di cmc. 1.90; in uno di cmc. 2.05; in uno di cmc. 1.40; in uno di cmc. 1.43; in uno di cmc. 1.25; in uno di cmc. 2.90; in uno di cmc. 2.75; in uno di cmc. 2.35; in uno di cmc. 0.90 (idrocele, osservazione 27ª); in due cmc. 0.65 (idroceli, osservazione 30ª e 32ª). Nell'osservazione 3ª, essa dai primitivi cmc. 2, scese dopo due mesi a cmc. 1.80, e dopo altri due mesi a cmc. 1.45.

Nei liquidi cistici in uno la lipase fu di gm. 2.70; in uno gm. 1.80; in uno cmc. 0.30; in uno infine (cisti Wolfiana) cmc. 0.10, sempre, s'intende, su 2 cmc. di liquido di tutt'i casi.

Nei trasudati adunque, essa andò da un *minimum* di cmc. 0.10 a un *maximum* di cmc. 0.50; negli essudati pleurici e peritoneali da un *minimum* di cmc. 1.25 a un *maximum* di cmc. 2.50; nei liquidi d'idrocele da un *minimum* di cmc. 0.65 a un *maximum* di cmc. 2.90; nei liquidi cistici infine da un minimo di cmc. 0.10 a un massimo di cmc. 2.70.

Nelle nostre osservazioni dunque la lipase ha corrisposto bene, come segno diagnostico differenziale, nei liquidi patologici pleurici e peritoneali poichè in questi la cifra massima di cmc. 0.50 dei trasudati è stata ben inferiore a cmc. 1.25, cifra minima degli essudati. Lo stesso però non può dirsi per i liquidi degl'idroceli, in cui le oscillazioni furono veramente notevoli, da un minimo di cmc. 0.65, cifra di poco superiore a quella massima dei trasudati, a un massimo di cmc. 2.90, ma di ciò m'occuperò in seguito.

Secondo lo Zeri la lipase è un ottimo segno diagnostico differenziale; egli trovò nei trasudati un valore massimo di cmc. 0.2 ½; negli essudati un valore minimo di cmc. 0.8, 0.9, e un valore massimo di cmc. 2.50.

Il Memmi trovò negativa la lipase in ben nove trasudati.

In un caso di versamento pleurico bilaterale per aortite sifilitica, senza alcun fatto flogistico alle pleure, ne trovò cmc. 0.40; in un altro d'idrope ascite enorme per carcinoma gastro-epatico con infiltramento omento-mesenterico cmc. 0.40; in un altro d'idrope ascite per cirrosi epatica atrofica cmc. 0.30 e infine in altri 2 o 3 di cirrosi cmc. 0.20.

Negli essudati le cifre da lui ottenute corrispondono su per giù a quelle dello Zeri.

Il Memmi conchiude molto favorevolmente per la ricerca della lipase nei liquidi patologici.

Santini e Romani in un liquido, sicuramente essudato, videro fallita la prova della lipase.

Bitny-Schliakto, come già dissi, notò in due essudati un'attività lipolitica considerevole, mentre non rinvenne nessuna traccia di lipase in un liquido ascitico.

5° *Amilase.* — Nei trasudati il glucosio % fu in un caso gm. 0.037( gm. 0.264 alla 21ª puntura); in uno gm. 0.040; in uno gm. 0.060; in uno gm. 0.045; in due gm. 0.050; in uno gm. 0.054; e infine in uno solo gm. 0.370.

Negli essudati il glucosio % fu in un caso gm. 0.257; in uno gm. 0.275; in uno gm. 0.210; in due gm. 0.115; in uno gm. 0.086 (gm. 0.231, gm. 0.132, gm. 0.154, gm. 0.123); in due gm. 0.100; in uno gm. 0.132; in uno gm. 0.130; in cinque gm. 0.370; in uno gm. 0.260; in uno gm. 0.168; in due gm. 0.231; in uno gm. 0.270; in cinque gm. 0.185; in uno gm. 0.205; in uno gm. 0.112; in uno gm. 0.308; in uno gm. 0.231; in uno gm. 0.154.

Nei liquidi cistici il glucosio % fu nel primo caso gm. 1.088, nei rimanenti tre gm. 0.370; gm. 0.132; gm. 0.462.

La cifra minima dunque del glucosio in sette trasudati è stata di gm. 0.037; la massima di gm. 0.060, non tenendo per ora conto del caso in cui fu di gm. 0.370.

Negli essudati la cifra minima è stata di gm. 0.086, la massima di gm. 0.370.

Nei liquidi cistici la cifra minima è stata di gm. 0.132, la massima di gm. 1.088 (cisti del pancreas).

Il Migliacci nel siero di sangue trovò di glucosio (amilase) in un primo caso gm. 0.052; in un secondo gm. 0.051; in un terzo gm. 0.102, ed in un quarto infine gm. 0.101.

6° *Albumina ed azoto totale.* — Nei trasudati: nella prima osservazione, 2° caso

Runeberg, 12 ‰ all'Esbach; nella seconda, 2° caso Runeberg, 20 ‰ all'Esbach; nella terza, 2° caso Runeberg, 10 ‰ all'Esbach; nella quarta, 2° caso Runeberg, 6 ‰; nella quinta 16 ‰; nella sesta, 3° caso Runeberg, azoto totale gm. 1.82 ‰; nella settima, 2° caso Runeberg, azoto totale gm. 3.08 ‰; nell'ottava, 3° caso Runeberg, azoto totale gm. 1.82 ‰.

Negli essudati: nella prima osservazione, 1° caso Runeberg, gm. 30 ‰ all'Esbach; nella seconda, 1° caso R., 42 ‰; nella terza, 1° caso R., azoto totale gm. 7.93 ‰; nella quarta, 1° caso R., gm. 35 ‰; nella quinta, 1° caso R., azoto totale gm. 7 ‰; nella sesta, 1° caso R., gm. 42 ‰; nella settima, 1° caso R., gm. 60 ‰; nell'ottava, 1° caso R., gm. 50 ‰; nella nona, 1° caso R., gm. 35 ‰; nella decima, 1° caso R., gm. 38 ‰; nella undicesima, 1° caso R., gm. 40 ‰ all'Esbach; nella dodicesima, 1° caso R., gm. 45 ‰; nella tredicesima, 1° caso R., azoto totale gm. 7.70 ‰; nella quattordicesima, 1° caso R., azoto totale gm. 8.96 ‰; nella quindicesima, 1° caso R., azoto totale gm. 9.94 ‰; nella sedicesima, 1° caso R., gm. 40 ‰; nella diciassettesima, 1° caso R., azoto totale gm. 7.53 ‰; nella diciottesima, 1° caso R., azoto totale gm. 6.16 ‰; nella diciannovesima, 1° caso R., azoto totale gm. 9.38 ‰; nella ventesima, gm. 22 ‰; nella ventunesima, 1° caso R., gm. 45 ‰; nella ventiduesima, 1° caso R., gm. 40 ‰; nella ventitreesima, gm. 38 ‰; nella ventiquattresima, 1° caso R., gm. 35 ‰; nella venticinquesima, 1° caso R., azoto totale gm. 9.02 ‰; nella ventiseesima, 1° caso R., azoto totale gm. 10.08 ‰; nella ventisettesima, 1° caso R., azoto totale gm. 6.058 ‰; nella ventottesima, 1° caso R., gm. 50 ‰; nella ventinovesima, 1° caso R., gm. 40 ‰; nella trentesima, 1° caso R., gm. 30 ‰; nella trentunesima, 1° caso R., azoto totale gm. 8.62 ‰; e infine nella trentaduesima, 1° caso R., azoto totale gm. 4.80 ‰.

Nei liquidi cistici: nella prima osservazione, 2° caso R., azoto totale gm. 1.54 ‰; nella seconda, 1° caso R., azoto totale gm. 8.096 ‰; nella terza, 1° caso R., azoto totale gm. 9.10 ‰; nella quarta infine, albumina assente, azoto totale gm. 0.170 ‰.

Nei trasudati dunque, in sei l'albumina presentò il 2° caso Runeberg, in due il 3° caso, contrariamente, in questi ultimi, a quello che ritiene il Runeberg, il quale assegna, come s'è detto, il terzo caso ai trasudati idroemici, ed oscillò da un minimo di gm. 6 ‰ all'Esbach, a un massimo di gm. 20 ‰. L'azoto totale da un minimo di gm. 1.82 a un massimo di gm. 3.08 ‰.

Negli essudati l'albumina presentò sempre il 1° caso Runeberg, ed all'Esbach oscillò da un minimo di gm. 30 ‰ a un massimo di gm. 60 ‰. L'azoto totale da un minimo di gm. 4.80 ‰ a un massimo di gm. 10.08 ‰.

Nei liquidi cistici, in due osservazioni si rilevò il 1° caso R.; in una il 2° caso R.; e nell'ultima infine l'albumina fu assente. L'azoto totale oscillò da un minimo di gm. 0.170 ‰, a un massimo di gm. 9.10 ‰.

Il Reuss cercò determinare la percentuale d'albumina, deducendola dal solo peso specifico, secondo la nota formula: $E = \frac{3}{8} P. - 2.8$, in cui E esprime la quantità per 100 di albumina, e P. le due ultime cifre del peso specifico del liquido patologico in esame. In tal maniera però non si hanno che valori approssimativi (Wassily Lunin).

Reuss dice che la quantità dell'albumina negli essudati della pleura è maggiore

del 4 %, nei trasudati minore del 2.5 %; negli essudati del peritoneo è maggiore del 4, 4.50 %; nei trasudati di 1, 5.2 %; negli essudati della cute è maggiore di 4 %; nei trasudati minore di 1, 1.5 %.

Il Runeberg trova che negli essudati si ha il 4-6 % d'albumina mentre nei trasudati da stasi l'1-3 %, e nei trasudati puramente idroemici da gm. 0. 10 % a gm. 0. 30 %, raramente al disopra di gm. 0. 50.

In relazione al peso specifico può però la quantità essere talora scarsa in veri essudati, e ciò sopratutto in soggetti idroemici.

Secondo Wagner e Riva la densità e ricchezza in albume dei liquidi patologici dipende in parte dalla nutrizione individuale, in parte dall'assorbimento, per cui il Riva ritiene che il significato prognostico, dato all'aumento dell'albumina nel corso, per es., d'una pleurite, dipenda in massima parte dall'assorbimento dell'essudato.

Sin dal 1879 il Reuss, valutando la quantità d'albumina e di sali contenuti rispettivamente negli essudati e nei trasudati, emise l'ipotesi che la composizione degli uni e degli altri dev'essere sotto la dipendenza di quella del sangue. Più recentemente l'Oussof in seguito a ricerche comparative sulla concentrazione molecolare degli essudati e dei trasudati da una parte, e su quella del sangue dall'altra, è stato condotto a concludere che gli essudati rappresentano il siero sanguigno privato d'una certa porzione dei suoi sali, mentre che i trasudati son costituiti dal siero sanguigno, privato d'una notevole parte della sua albumina.

Sansoni e Fornaca videro che l'azoto totale degli essudati supererebbe il 0. 7 %, mentre quello dei trasudati si troverebbe al disotto del 0. 5 %.

Il Pickardt, dopo che già l'avea preconizzato il Jaksch, trovò nei liquidi ascitici valori oscillanti fra 0. 11 e 0. 75 % di *N*; in due essudati pleurici in media gm. 0. 85 % di *N*; in un liquido da edemi gm. 0. 12 %.

Le cifre da me ottenute circa l'albumina concordano con quelle degli altri; per l'azoto si discostano un po', nel senso di grandi oscillazioni, riscontrate negli essudati, in cui, come già notai, si andò da un minimo di gm. 4. 80 °/₀₀ a un massimo di gm. 10. 08 °/₀₀, mentre pel Fornaca l'*N* degli essudati supererebbe il 7 °/₀₀.

7° *Citodiagnosi.* — In generale posso dire che varî degli essudati pleurici e peritoneali hanno presentato un ricchissimo contenuto di elementi in paragone dei trasudati, altri invece non hanno mostrato una netta differenza, mentre che gli essudati d'idrocele non hanno che poco o quasi per nulla differito dai trasudati.

Circa i liquidi cistici, due, appartenenti a cisti infiammate, si presentarono ricchi di elementi cellulari, al contrario dei rimanenti due, di cui uno non mostrò che del detritus, e l'altro nessun elemento.

Dai risultati delle mie osservazioni non mi è dato di poter ricavare nessuna formula *endoteliale*, *linfocitaria*, o polinucleare.

Allo Zeri la citodiagnosi si mostrò come un metodo talora incerto per la distinzione fra essudati e trasudati pur avendogli fornito spesso preziosi indizi in favore della diagnosi differenziale.

Egli negli essudati pleurici potè ottenere una formula linfocitaria per la tubercolosi, e polinucleosi per i processi acuti non tubercolari; nei transudati formula prevalentemente endoteliale (endotelî isolati ed a placche), e in parte linfocitaria.

La formula endoteliale però, prevalente nei trasudati recenti, si tramutava in formula prevalentemente linfocitoria pel crescere proporzionale del numero dei linfociti.

Gli stessi risultati ottenne lo Zeri anche per gli essudati e i trasudati peritoneali, ma qui con oscillazioni e varianti più frequenti e manifeste che non nei versamenti pleurici.

A. Gilbert e Maurizio Villaret dicono che nei liquidi ascitici da cirrosi epatica sono nettamente predominanti le emazie e sopratutto le grandi placche endoteliali, qualche volta esse sole constatabili. Ma questa predominanza s'attenua man mano che le punture si rinnovano e che l'affezione causale si modifica, cioè a dire a misura che le probabilità d'infezione aumentano; la formula primitiva fa luogo a poco a poco ai linfociti e ai polinucleari, il cui numero nei casi cronici può arrivare a sorpassare quelli degli elementi endoteliali.

Del valore diagnostico della citodiagnosi pei liquidi patologici molti autori si sono occupati, così Preisich e Flesch, M. H. Köster, G. Schifone, ecc., dei cui lavori non ritengo necessario qui riferire.

8° *Eteroemolisi.* — Eseguita nella maniera già detta ,mi ha dato nei trasudati, in tre casi 1 +; in quattro +; in uno —.

Negli essudati pleurici e peritoneali, in otto casi, 4 +; in tre casi, 3 +; in altri tre casi, 2 +; in un caso (papilloma infettante) +; negli essudati d'idrocele in due casi 4 +; in altri due, 3 +; in altri due, 2 +; in altri due 1 +; in uno infine soltanto +.

Nei liquidi cistici, in due, 2 +; in uno, —.

L'eteroemolisi dunque, pur non rispondendo nelle mie osservazioni con l'esattezza di cui han detto Santini e Romani, s'è mostrata tuttavia un buon mezzo di diagnosi differenziale. I due autori hanno affermato difatti che il potere eteroemolitico *è costantemente presente negli essudati, mentre manca nei trasudati*; *in altri termini le emolisine passano dal sangue negli essudati, non passano nei trasudati.*

Mi sembra ora opportuno ed interessante impostare il quesito se devesi o no mantenere la divisione netta ed assoluta fra essudati e trasudati, così come si suole attualmente fare dai varî trattatisti di patologia generale (Lustigecc), oppure ritenere col Courmont ed altri che non esiste un limite netto, reale tra i suddetti liquidi.

Così enunciata, mi pare che la questione non si presti ad una risposta franca, e giudico perciò conveniente doversi invece riguardare sotto un duplice punto di vista, da uno cioè puramente scientifico, e da uno clinico.

Dico subito che scientificamente dal canto mio non ammetto differenze tra le due specie di liquidi.

Sin'oggi a me pare che nessuna ricerca abbia potuto stabilire recisamente delle esclusive qualità, appartenenti a questo o a quell'altro liquido, per cui io penso non trattarsi pei liquidi patologici di differenze qualitative, ma puramente quantitative, a causa delle quali appunto noi possiamo rilevare una lunga serie di variazioni, da cui nascono veri stati intermedî tra liquidi nettamente trasudati, e liquidi anche nettamente essudati. Ciò a me pare che più specialmente venga dimostrato dai risultati degli esami dei liquidi d'idrocele.

Stando difatti alle mie ricerche, risulta che il P. S. dei trasudati ha un massimo di 1010 contro un minimo di 1013 degli essudati; la prova del Rivalta, che, ad eccezione d'un caso, si mostrò sempre negativa nei trasudati, si rivelò in alcuni degli stessi essudati ora tarda e lenta, ora incerta, ora addirittura negativa; la lipase ha dato un massimo di cmc. 0. 50 nei trasudati contro un minimo di cmc. 0. 65 negli essudati (idrocele), e l'amilase un massimo di gm. 0. 060 di glucosio nei trasudati, contro un minimo di gm. 0. 086 negli essudati; così l'albumina dette nei primi una cifra massima di gm. 29 °/₀₀ contro un minimo di gm. 30 °/₀₀ nei secondi, e l'azoto totale risultò di gm. 3. 08 °/₀₀, come cifra massima negli uni, contro gm. 4. 80 °/₀₀, come cifra minima negli altri; la citodiagnosi, specie nei liquidi d'idrocele, segnò anch'essa dei veri stati di passaggio graduale tra il contenuto cellulare dell'una specie di liquido e quello dell'altra, e l'eteroemolisi infine ha dato nei trasudati sia il —, che il +, e come massimo, l'1 +, mentre negli stessi essudati, accanto a 4 + arrivò a dare 2 +, 1 + e perfino semplicemente + (liquidi di idrocele).

Ma oltre di queste differenze quantitative, una considerazione ben più importante, perchè d'indole biologica, mi fa sempre più insistere nell'ipotesi d'una medesima natura fra essudati e trasudati.

G. Ascoli e P. Sciaudone in un lavoro sulla « Genesi dei versamenti nelle cavità sierose », dicono che nella formazione del versamento idropico, oltre ai fattori meccanici, interviene una funzione cellulare: la secrezione endoteliale. Orbene, se una secrezione endoteliale si viene ad ammettere nel semplice processo di trasudazione, a me pare logico, pur dando il dovuto peso ai disturbi circolatorii, ecc., proprî d'ogni processo flogistico, ammetterla anche nei processi d'essudazione. Qui anzi essa potrebbe forse avere un significato importante, quello cioè d'iperproduzione, da parte dell'endotelio, di fermenti solubili, che son ritenuti, come già si disse nella parte generale, un ottimo mezzo di difesa organica, e cade qui acconcio di ricordare che le sierose non rappresentano se non dei grandi sacchi linfatici, e quindi delle estese barriere di difesa, avvolgenti parenchimi ed organi.

Se c'è dunque d'ammettere una stessa origine, uno stesso meccanismo nella formazione dei liquidi, siano essi trasudati che essudati, non possiamo negare la identità dei medesimi, e non possiamo quindi parlare di differenze sostanziali, qualitative fra loro, ma puramente quantitative, le quali ultime, dipendendo da molteplici e svariati momenti etiologici, possono dar luogo ad oscillazioni tali, per cui gradualmente, e non di botto, si passa da un liquido ad un altro.

Anche per altri endotelii si ammette una funzione secernente, così, per esempio, per quello che riveste la superficie interna della capsula di Bowmann. E lo stesso liquido cefalo-rachidiano è ritenuto dal Magendie in massima parte un secreto del reticolo vascolare, rivestente il cervello ed il midollo, come pure dallo Schmidt e dal Merkel, il quale ultimo, di accordo con altri, lo ritiene un secreto dei plessi coroidei, i quali tanta somiglianza di struttura mostrano coi plessi ciliari, e infine il Lewandowski lo ritiene un liquido linfatico, che solo in piccolissima parte è trasudato, e come tale, modificato per la speciale secrezione dei capillari del cervello, di cui è un prodotto specifico.

Le ricerche sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati hanno però valore clinicamente? A me pare di sì.

Noi in clinica abbiamo bisogno d'una specie di convenzione, che ci metta in grado d'assegnare, con una certa facilità un dato liquido patologico agli essudati, ovvero ai trasudati, ed io, con tanti altri ritengo che a ciò ci è dato riuscire, fino però ad un certo limite, cogli attuali nostri mezzi d'indagine. Così, per esempio, s'è potuto diagnosticare un essudato nel cavo addominale, e contemporaneamente un trasudato in una o nelle due cavità pleuriche, ovvero un essudato, o un trasudato semplicemente nelle suddette cavità, con quanto utile per la diagnosi è ovvio rilevare. Nessuno ignora che, quantunque non frequentemente, possa coesistere una peritonite tubercolare con una cirrosi epatica (Strümpell, ecc.); orbene, in tali casi l'esame del liquido ascitico riuscirà di prezioso aiuto nella non facile diagnosi.

Secondo me però, in quei casi in cui i versamenti presentano caratteri tali da costituire degli stati intermedî, si può rimanere indecisi se si abbia a che fare con una raccolta di natura originariamente essudativa, oppure trasudativa che si sia in seguito modificata, assumendo più o meno bene i caratteri d'essudato.

In tali casi i dati dell'anamnesi, un perfetto e completo esame obiettivo, e sopratutto l'acume clinico dell'osservatore saranno utilizzati per la riuscita della diagnosi.

Come nei casi dello Zeri, abbiamo notato anche nei nostri che i versamenti, dovuti a tumori maligni, assumono i caratteri degli essudati.

Amo ora di spendere una parola a parte per l'amilase, essendo questa mia ricerca addirittura nuova pei liquidi patologici.

Ha essa realmente un valore diagnostico differenziale?

Non è possibile dare sin da ora una risposta precisa e definitiva perchè se sufficiente è stato il numero degli essudati, ben scarso al contrario è stato quello dei trasudati, caduti sotto la mia osservazione, per cui stimo necessario ulteriori numerose indagini di controllo, onde affermare o negare decisamente la bontà della ricerca dell'amilase, quale mezzo diagnostico differenziale.

Credo però potersi pel momento ritenere che una scarsa quantità di glucosio (da gm. 0.037 a gm. 0.060) sta per un trasudato, una quantità maggiore (da gm. 0.086 a gm. 0.370) per un essudato, risultando così le cifre massime dei trasudati ben inferiori alle minime degli essudati.

Dei trasudati studiati, due hanno fortemente richiamato la mia attenzione, l'uno cioè appartenente alla prima, l'altro alla seconda osservazione.

Nell'uno, il primo esame mi dette gm. 0.037 di glucosio, mentre l'ultimo, fatto su liquido estratto pochi giorni prima che l'inferma morisse dette ben gm. 0.264 di glucosio; nell'altro, l'unico esame eseguito fece rilevare gm. 0.370 di glucosio e anche questa volta l'infermo morì dopo pochi giorni, e l'autopsia confermò la diagnosi clinica.

Questa rilevante quantità di glucosio nei due trasudati costituisce una nota dissonante per la costanza dei risultati della ricerca dell'amilase come mezzo diagnostico differenziale, o può esser ritenuto piuttosto come uno stato d'*iperamilase*, utilizzabile per la prognosi? Ulteriori ricerche sapranno anche qui dare la conveniente risposta.

Tengo a far notare che nessun cambiamento di vittitazione era avvenuto nei due malati, con predominio, per esempio, di sostanze amilacee, anzi la donna a stento sorbiva qualche cucchiaiata di brodo, o di latte, o qualche tuorlo d'uovo.

D'onde provengono i due fermenti, lipolitico ed amilolitico, dei liquidi patologici?

Riguardo al primo lo Zeri dice che varie ipotesi sono possibili; esso può essere

quello stesso che si trova disciolto nel plasma e nel siero sanguigno, oppure è contenuto negli elementi morfologici dei versamenti, oppure proviene nel caso degli essudati, dai microrganismi che son la cagione del processo infiammatorio, e confessa che allo stato attuale delle nostre conoscenze non saprebbe decidersi definitivamente in favore dell'una o dell'altra ipotesi, pur ritenendo probabile la genesi della lipase dal disfacimento dei globuli bianchi.

Il Rivalta crede potersi seriamente pensare che la lipase sia strettamente collegata colle globuline.

Il Migliacci, come già si disse, ritiene l'amilare del siero sanguigno principalmente come un prodotto di escrezione, e l'intestino sua principale sede di formazione.

Come dunque si vede, nessuno, nella formazione e produzione dei fermenti solubili, ha pensato ad attribuire una qualsiasi importanza alle membrane sierose in sè, e per sè, cosa che per l'appunto amo di far io.

Certamente i leucociti, che racchiudono diversi fermenti proteolitici, diastasici, ossidanti, forse anche fibrinfermento, ecc., e i microrganismi, agenti infiammatori, debbono, quando esistono, versare nei liquidi i fermenti da essi contenuti, ma non in tutti i casi però i microrganismi si trovano, nè abbondante è il contenuto cellulare, eppure in questi casi (idrocele, liquidi cistici) i fermenti esistono, ed anche bene spesso in notevole proporzione.

Non è facile, d'altronde, attribuire al siero di sangue la loro esclusiva provenienza, perchè mal si comprenderebbe come mai i fermenti nei trasudati alcune volte non esistono (lipase) o siano sempre in quantità minore, e negli essudati in quantità maggiore di quella del siero e del plasma sanguigno.

Le cifre di fatti d'amilase del siero di sangue, riferite dal Migliacci, sono superiori a quelle da me riscontrate nei trasudati, e di molto inferiori invece a quelle rilevate negli essudati.

Altri fattori dunque, oltre di quelli sin'ora considerati, debbono intervenire nella produzione dei fermenti solubili, ed io credo che uno, da nessuno accennato, e per me importantissimo, sia appunto l'endotelio delle sierose, che, secondo J. Sabrazés e L. Muratet, rappresenta una parte importantissima di protezione e di difesa, sia allo stato normale che patologico.

A mio giudizio è dall'endotelio secernente che derivano i fermenti solubili, e solo in minima parte dagli altri fattori già considerati (siero di sangue, batterî, globuli bianchi, di cui anzi i non granulosi sarebbero, secondo il Patella, una derivazione dell'endotelio medesimo), e con tal maniera di vedere si spiegherebbero alcuni fatti, che altrimenti non si saprebbero bene interpretare. Così quelli notati dallo Zeri, che cioè i liquidi da lui studiati, anche se centrifugati, non perderono nè mostrarono mai affievolito il potere di scindere la monobutirrina, e che i liquidi meningei, sia che si fosse trattato o no di un processo infiammatorio delle meningi mostrarono sempre soltanto lievi tracce di lipase, forse perchè, a mio credere, l'endotelio delle meningi, anche negli stati infiammatori non è capace di secernere lipase in quantità maggiore dell'ordinario. Così quelli notati da me che i liquidi degl'idroceli, e più specialmente quelli provenienti dalle cisti, che hanno scarsi o assenti gli elementi cellulari, contengono tuttavia abbondanti fermenti. E cade qui acconcio ricordare il liquido della cisti Wolfiana, che, quantunque con scarsa

lipase, presentò amilase abbondantissima (gm. 0.462 di glucosio %), ma non un elemento cellulare, nè alcuna traccia di sostanze albuminose, alle globuline delle quali vorrebbe il Rivalta strettamente collegata la lipase.

Uno essendo perciò il meccanismo di produzione, non possono, secondo me, essere nettamente e recisamente separati i trasudati dagli essudati dal punto di vista scientifico, e solo pei bisogni della clinica si può o si deve continuare a mantenere la distinzione, attualmente in uso.

Credo in ultimo che sarebbe interessante studiare se possono avvenire variazioni quantitative del contenuto in fermenti dei liquidi patologici, variando la vittitazione degli infermi per un certo tempo prima d'ogni estrazione, onde stabilire se anche in essi liquidi avvenga ciò che si è già osservato nel siero di sangue (aumento d'amilase dietro abbondante uso d'amilacei, ecc.), e se tuttavia, continuino a mantenersi le differenze fra essudati e trasudati.

## Conclusioni.

Da tutto il già detto mi pare di poter concludere che scientificamente non regge la suddivisione dei liquidi patologici in essudati e trasudati, e ch'essa può e deve farsi soltanto pei fini e pei bisogni della clinica, pei quali in generale a me sembra che rispondano sufficientemente gli attuali mezzi di ricerca sulla diagnosi differenziale dei detti liquidi.

Nelle mie mani fecero buona prova la ricerca del P. S., la prova del Rivalta, la lipase, sino a un certo punto anche la citodiagnosi, e poi l'etero-emolisi, e la ricerca del contenuto in albumina ed azoto.

Del vero valore dell'amilase, della possibilità di ottenere precipitine specifiche diranno altre osservazioni, che m'auguro gli studiosi vorranno far seguire al presente mio lavoro. I due fermenti, da me anche studiati, quello cioè che agisce ricordando la pepsina, e l'altro la tripsina, credo che possano, insieme con altri fattori, contribuire al riassorbimento dei liquidi patologici, modificandoli nella maniera la meglio adatta. Sulla loro provenienza non credo potermi sicuramente pronunziare.

Ed ora al prof. D'Urso, al cui consiglio debbo il presente lavoro, i più vivi sensi della mia perenne gratitudine, e della mia alta ammirazione, e i miei cordiali ringraziamenti all'aiuto, prof. Betagh, e all'assistente, dott. Puglisi, per la benevolenza e la cortesia continuamente mostratemi.

Messina, settembre 1907.

## BIBLIOGRAFIA.

Bouchard. *Patologia generale.* Vol. 3°, parte 2ª, pag. 357. Articolo *sull'infiammazione*, per G. Courmont.

Landolfi Michele. *Per la diagnosi differenziale tra essudati e transudati.* « Il Tommasi », anno 1°, n. 7, 1906.

Henri Iscovesco. *Les transudats. Le liquide péritonéal, ses constituants colloïdes.* C. R. de la S. de B., LXI, 49, 51; 7 juillet, 1906.

H. Iscovesco, Joltrain et Monier-Vinard. C. R. de la S. de B., tome LXII, 1907, n. 1, pag. 29. Séance du 12 janvier.

Grollo Antonio. *Diagnosi differenziale fra transudato ed essudato mercè la prova e controprova emolitica.* Policlinico, fascicolo 10, 1905.

RIVALTA FABIO. *Sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati mediante la prova dell'acido acetico diluitissimo.* Riforma medica, 1895. Il Policlinico, Sezione medica, vol. XII, anno 1905, pag. 437-494.
ZERI AGENORE. *Sulla diagnosi differenziale fra essudati e transudati.* Policlinico, anno X, vol. X-M, (fasc. 10), 1903.
MYA G. e VIGLEZIO A. *Ricerche quantitative sulle sostanze albuminose del siero dei trasudati e degli essudàti, e del siero sanguigno in varie malattie.* Archiv. Italiano di Clinica Medica, 1888, Rivista clinica di Bologna, 1888.
MIGLIACCI GIOVANNI. *Ricerche sull'amilasi nel siero di sangue e nelle urine.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 75, 1906.
SANTINI ALFREDO, ROMANI DARIO. *Ricerche comparative sul potere agglutinante ed emolitico degli essudati e trasudati. Loro valore diagnostico differenziale.* Policlinico, fascicolo I, 1905.
TEDESCHI. *Per la diagnosi differenziale fra essudati e trasudati.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 81, 1906, pag. 850.
DEVOTO. *Tecnica medica.*
DARIO MARAGLIANO. *Cancroprecipitine e loro applicazione precoce del carcinoma gastrico.* Riforma medica, n. 33, 1906.
EDOARDO MARAGLIANO. Lezione di chiusura al corso di Clinica medica di Genova per l'anno 1905-1906. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 75, 1907, pag. 793.
RICHET. *Dictionnaire de Physiologie.* Tome VI, F. G , 1904.
LOEPER e J. FICAÏ. *La signification de la lipase et de l'amilase urinaire.* C. R. S. B., tome LXII, 1907. Séance du 1er juin, pag. 1018-1019.
CASTELLINO e PARACCA. Morgagni, 1894.
P. NOBÉCOURT et SEVIN. *Le ferment amylolytique du sang chez les enfants normaux.* C. R. S. B. LIII-1068, 7 décembre 1901.
Ch. ACHARD et A. CLERC. *Le pouvoir amylolytique du sérum après ligature du pédicul rénal.* C. R. S. B., LIII, 1076, 7 décembre 1901.
E. POZERSKI. *Action de macérations d'organes lymphoïdes et des leucocytes sur les amylases pancréatiques et salivaires.* C. R. S. B.. LIV, 1103, 26 juillet 1902.
Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 104, 1906.
E. BÉNECH et L. GUYOT. *Action du liquide gastrique sur la monobutyrine.* C. R. S. B. LV, 719, 2 juin, 1903.
ID. *Propriétés de la lipase gastrique.* C. R. S. B., LV, 721, 2 juin 1903.
ID. *Action de l'extrait glicériné de la muqueuse gastrique du cheval sur la monobutyrine.* C. R S. B., LV, 994, 7 juillet 1903.
BOLDYREFF. *De la lipase du suc intestinal.* Rousski Vratch. (Le Médecin russe). Journal de Physiol. et Path. génér.
HANRIOT. *Sur la lipase du sang.* C. R. S. B., LIV-655, 7 juin, 1902.
ID. *Sur la lipase du sang.* C. R. S. B., 723 13 juin, 1903.
ID. *Sur la lipase du sang chez quelques groupes de poissons et d'animaux invertébrés.* C. R. S. B., LIV-182, 15 février, 1902.
MELIS-SCHIRRU BENVENUTO. *Sull'ipolipase del siero di sangue umano, come segno prognostico.* Clinica Medica Italiana, n. 6; 1906, pag. 389, anno 45°.
ID. *Influenza dei raggi Röntgen sulla lipasi del siero di sangue umano.* Lo Sperimentale, LX-420-26, 1906.
MAURICE DOYON et ALBERT MOREL. *Sur la lipase.* Reponse à M. HANRIOT. C. R. S. B., LV-983. 11 juillet, 1903.
M. DOYON et A. MOREL. *La lipase existe-t-elle dans le sérum normal?* C. R. de l'Académie des Sciences, CXXXIV-1002. 28 avril, 1902.
M. DOYON et A. MOREL. *La lipase existe-t-elle dans le sérum normal?* C. R. S. B., LIV-498, 3 mai, 1902.
M. DOYON et A. MOREL. *La lipase existe-t-elle dans le sang normal?* C. R. de l'Académie des Sciences, CXXXIV-1254, 26 mai, 1952.
M. DOYON et A. MOREL. *La lipase existe-t-elle dans le sang normal?* C. R. S. B., LIV-614, 31 mai, 1902.
M. ARTHUS. *Sur la monobutyrinase du sang.* J. de Physiol. et Path. gén., pag. 324, 1902.
MAURICE ARTHUS. *La monobutyrinase du sang est-elle une lipase?* C. R. S. B. LIV-381. 22 mars, 1902.
Ch. GARNIER (de Nancy). *A propos du dosage de la lipase.* C. R. S. B., LV-1904, 25 juillet, 1903.
LOEVENTHAL. *On the relation of lipase to fat metabolism lipogenesis.* American Journal of Physiology, VI-331-350; 1902.
MEMMI GUGLIELMO. *Contributo alla diagnosi differenziale tra essudati e trasudati, con particolare riguardo alla lipasi.* Clinica Medica Italiana, n. 3, 1905, anno XLIV.
RUNEBERG. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1883 (Citato dal RIVALTA).

G. Ascoli e P. Sciaudone. *Sulla genesi dei versamenti nelle cavità sierose.* Clinica Medica Italiana, 1899, fasc. 7, pag. 401.
Borelli e Datta. *Saggi di viscosimetria clinica.* Nota II. *Viscosità degli essudati e trasudati.* Rivista critica di Clinica Medica, VII-181, 1906.
Pietro Sisto. *Ricerche sulla lattasi.* Archivio di fisiologia, vol. IV, fasc. 2', pag. 116.
Portier. C. R. S. B., 387, 1898.
Gramegna. Riforma Medica, 1904, pag. 769.
Lotti. Rivista critica di Clinica Medica, 1904, pag. 283.
Spolverini. Rivista clinica pediatrica, 1905.
Preisich und Flesch. *Ueber den diagnostischen Werth cytologischer Untersuchungen von Exsudaten.* Berliner klinische Wochenschrift, XLI, 1149, 1174, 1904.
M. H. Köster (Nord. med. Archiv., partie méd. XXXVIII) 3 et 4. La Semaine Médicale, n. 24, 13 juin 1906, pag. 279.
G. Schifone. *Sulla citologia dei versamenti delle sierose.* Il « Tommasi », 1, 5, 6, 7 e 8, 1906.
Strümpell. *Trattato di Patologia speciale medica.* Vol. I, parte II, pag. 280.
V. Patella. *I leucociti non granulosi del sangue.* Libreria Carlo Clausen, successore Hans Rinck. Torino, 1905.
M. V. Zagoumenny. *L'alcalinité des essudats et des transsudats* (Méd. Obozr., 1907, LXVII, 8. La Semaine Médicale, n. 32, 7 août 1907, pag. 382).
Ch. Garnier et Fruinsholtz. *Le liquide amniotique contient-il de la lipase?* Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, XV, 785, 795, 1903.
Loeper et I. Ficaï. *Ferments du rein. Activité lipasique de la glande rénale* C. R. S. B. Séance du 8 juin 1907, pag. 1033.
Loeper et J. Ficaï. *Sur l'origine pancréatique de l'amylase sanguine et sa résorption dans l'intestin.* C. R. S. B. Séance du 27 juillet 1907, pag. 267.
H. Bierry, V. Henry et G. Schaeffer. *Etude du transport électrique des ferments solubles.* C. R. S. B. Séance du 27 juillet 1907, pag. 227.
Hanriot et Clerc. *Sur l'apparition de la lipase chez le foetus.* C. R. S. B. Séance du 28 décembre 1901, pag. 1189, t. LIII.
Hallion et Lequeux. *Sur la présence et la localisation de la sécrétine dans l'intestin du nouveaux-né et du foetus humain.* C. R. S. B. Séance du 7 juillet, pag. 33, 1906, tome II, LVIII.
Barbèra A. G. *L'erepsina, l'enterochinase ed il fermento proteolitico pancreatico nella vita intrauterina.* R. Accademia Peloritana, 22 giugno 1907. Policlinico, sezione pratica, anno XIV, fasc. 29, 1907, pag 910.
Javal et Adler. *La diffusion de l'urée dans les transsudats de l'organisme. Application au diagnostic et au pronostic de l'uremie.* C. R. S. B. Séance du 28 juillet 1906, p. 235, tome LVIII.
L. Brasse. *Ueber das Vorkommen von Amylase in den blättern.* (C. R. S. B., 99, 878, 879), Maly's Bericht., XIV, Band 1884, S. 479.
A. Gilbert et Maurice Villaret. *Contribution a l'étude du syndrome d'hypertension portale. Cytologie des liquides d'ascite dan les cirrhoses.* C. R. S. B. 1906.
H. J. Hamburger. *Lipolytisches Ferment in Ascites flüssigkeit eines Menschen.* Archiv für Anatomie und Physiologie, 1900; 544, 553.
J. Sabrazès et L. Muratet (de Bordeaux). *Cellules endothéliales hémato-macrophages dans le liquide céphalo-rachidien coloré, symptomatique de l'hémorragie meningo-encéphalique.* C. R. S B., 54, 912, 913; 1903.
H. Lüdke. *Ueber Hämolisine und Antihämolisine in menschlichen Transsudaten und Exsudaten* (Journ. de Phys. et de Patholog. gén., t. IX, n. 5, 15 septembre 1907, pag. 892).
G. Comessatti. *Sui fenomeni della lipolisi nel tessuto adiposo, nel sangue e sue sostanze grasse, e sui metodi per determinarle.* Osservazioni e ricerche. Clinica Medica Italiana, n. 7, pag. 417, anno XLVI, luglio 1907.
XVII Congresso della Società italiana di medicina interna. Palermo, ottobre 1907.



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XV. Roma, ottobre 1908 Vol. XV-M. (fasc. 10).



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma



SOMMARIO.



I.

Clinica medica generale di Firenze
diretta dal prof. PIETRO GROCCO

## *Di un nuovo apparecchio per la registrazione automatica del clono del piede e di alcuni nuovi dati relativi a questo fenomeno.*[1]

Nota preventiva per il dottor ETTORE LEVI.

Lo studio grafico del fenomeno comunemente detto « Clono del piede », è stato introdotto da due anni appena nella pratica clinica allo scopo di differenziare alcune affezioni funzionali del sistema nervoso da altre implicanti invece una lesione organica delle vie piramidali.

L'utilità pratica di tale mezzo d'indagine fu intravista dapprima da Babinski e tradotta in pratica poi da Claude e Rose (*Revue Neurologique*, 18-30 settembre 1906), che sulla base di pochissimi casi stabilirono alcuni caratteri di differenziazione grafica tra il cosidetto clono vero delle malattie organiche ed il clono frusto (nel senso di Babinski) quale può riscontrarsi specialmente nell'isteria e nella neurastenia (forma iperstenica di Grocco), ecc.

Fin dall' altr' anno io ho pubblicato sull'argomento un primo studio (*Festschrift für Obersteiner*, Wien. Deuticke, 1907) basantesi su un numero non indifferente di casi studiati graficamente col metodo di Claude e Rose nella Clinica Fiorentina, e successivamente di altre mie indagini resi brevemente nota al I Congresso dei Neurologi Italiani a Napoli (8 aprile 1908).

I miei resultati, pur differendo in molti punti da quelli ottenuti da Claude

(1) Su questo soggetto fu fatta una breve comunicazione all'Accademia Medico-Fisica Fiorentina il dì 17 giugno 1908.

e Rose, pure confermavano nelle grandi linee i criterii grafici fondamentali per la diagnosi differenziale tra clono vero e clono frusto, e dimostravano chiaramente l'importanza pratica notevole di tale mezzo d'indagine facile e semplice.

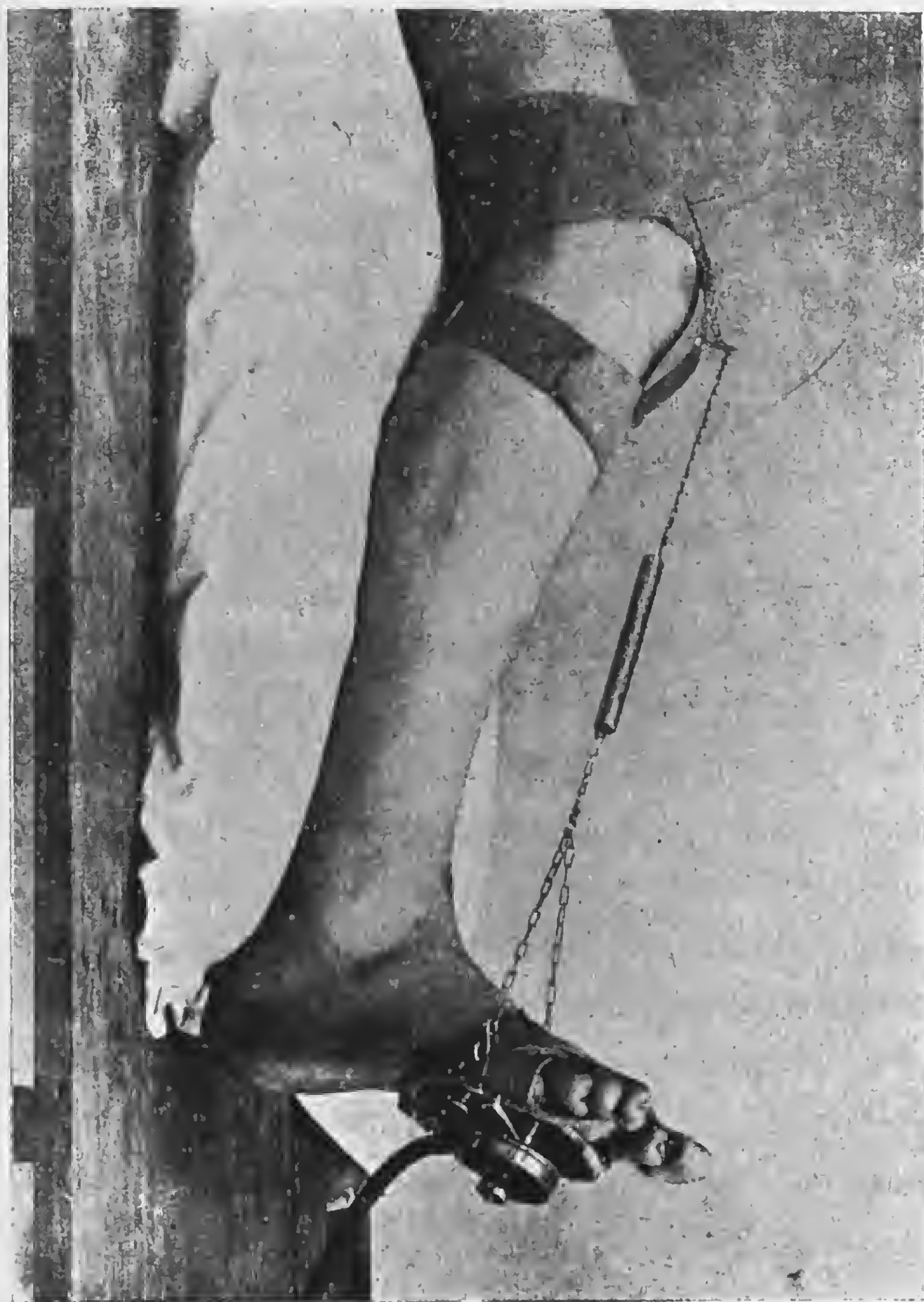
Le mie conclusioni venivano in seguito pienamente confermate dal Baschieri Salvadori che pure al Congresso di Napoli rese noto un caso interessantissimo studiato nel servizio Neuropatologico del prof. Mingazzini, in cui il primo sintoma di una lesione organica delle vie piramidali fu dato appunto dalla registrazione grafica del clono del piede, mentre a quell'epoca tutta la sindrome clinica portava piuttosto alla diagnosi di una forma isterica, e solo un anno e mezzo dopo comparivano i primi segni clinici sicuri di una sclerosi multipla.

Anche due illustri clinici nostri, il Grocco ed il De Renzis hanno, quest'anno nel corso delle loro lezioni cliniche, fatto benevolmente menzione dell'utilità pratica di questo nuovo mezzo d'indagine.

L'analisi grafica della trepidazione del piede resulta sovratutto preziosa in quei casi in cui fanno difetto i comuni sintomi clinici di lesione delle vie piramidali (sintomi di Babinski, Oppenheim, Strumpell, Mendel-Betcherew) mentre esiste il clono del piede; questo allora assume un'importanza capitale per la diagnosi, ma per essere interpretato al suo giusto valore deve essere passato al vaglio dell'indagine grafica che sola ci permette una distinzione sicura della sua intima natura. Vedremo infatti come in alcuni rarissimi casi d'isteria si possa avere una trepidazione del piede così spontanea, regolare e prolungata che colla sola indagine clinica manuale non è assolutamente possibile la sua distinzione dal clono vero delle malattie organiche.

Casi analoghi furono osservati da Crocq, e recentemente da Van Gehuchten e fondandosi su di essi questi AA. giustamente si opposero alla teoria sostenuta da Babinski, secondo la quale mai si avrebbe nell'isteria una vera e propria esagerazione dei riflessi tendinei. Io ho potuto dimostrare invece che questa forma di clono del tutto spontaneo nell'isteria (di cui ho osservato quest'anno 3 casi), manualmente non differenziabile dal clono vero delle malattie organiche, dimostra invece all'analisi grafica caratteri tali che ne permettono sempre la retta interpretazione.

Fin dall'inizio delle mie ricerche, della cui utilità pratica ben presto mi persuasi, io mi posi il problema di rendere più facili e sopratutto più obbiettivi i mezzi tecnici d'indagine grafica; finora infatti questo fenomeno veniva studiato con metodi assai imperfetti. Lo sgabello di Coop, usato dal Grossi, non si presta affatto ad un indagine fine, perchè il peso della gamba del paziente gravante sullo sgabello registratore, altera notevolmente il tipo della grafica; la tecnica usata da Claude e Rose e da me nella prima serie delle mie ricerche, si dimostrò invece abbastanza rispondente allo scopo pratico, ma non sfuggiva a molte critiche e sopratutto a quella essenziale che lo studio del fenomeno non era sufficientemente obbiettivo. Durante la regi-

strazione del clono, il piede del paziente doveva infatti essere mantenuto in flessione dorsale dalla mano del ricercatore e da cio derivava un'assoluta impossibilità di ottenere, in condizioni sperimentali identiche, una registrazione prolungata. Si poteva inoltre obbiettare, specialmente per quanto riguardava l'irregolarità grafica propria delle varie forme di clono frusto, che tale caratteristica ineguaglianza fosse involontariamente provocata od esagerata dall'ineguale e variabile pressione esercitata dalla mano dell'osservatore.

Infine la trasmissione a filo tra il piede oscillante ed il tamburo manipolatore, presentava i difetti comuni a tal mezzo di trasmissione e non permetteva sopratutto di porre tutti i casi nelle identiche condizioni sperimentali (tensione varia e non graduabile del filo) rendendo così impossibile un paragone esatto tra i resultati ottenuti nelle differenti osservazioni.

A tutti questi difetti spero di aver ovviato coll'adozione dell'apparecchio di registrazione automatica del clono da me immaginato e fatto costruire e di cui intendo dar qui una breve descrizione.

Riassumerò poi rapidamente le conclusioni generali delle mie ricerche cliniche e darò infine notizia di qualche fatto nuovo da me osservato nello

studio di alcuni rari casi di eccezionale persistenza del clono del piede, fatti che mi sembrano degni di nota per il loro significato generale e per la luce che, mi sembra, possano portare sulla tanto dibattuta questione dell'origine muscolare o riflessa dei cosidetti fenomeni tendinei.

Un solo sguardo alla figura intercalata nel testo renderà facilmente comprensibile il funzionamento dell'apparecchio registratore da me immaginato.

Esso consiste, in poche parole, di una soletta metallica adattabile con due branche laterali movibili e con un sistema di legamenti opportunamente disposti, a qualunque forma di piede. Questa soletta porta inserito sulla sua faccia esterna un comune tromografo a membrana, fornito di un peso (variabile da 5 a 15 gr.) che, per la sua inerzia, resistendo alle oscillazioni della trepidazione del piede, provoca degli spostamenti sincroni della massa d'aria contenuta nel tromografo e permette così la registrazione diretta del fenomeno clonico; il tromografo è collegato mediante un lungo tubo di gomma a pareti spesse e di piccolo calibro con un tamburo del Marey registratore munito di penna scrivente.

Il suddescritto apparecchio di registrazione, dopo essere stato applicato solidamente al piede, viene connesso mediante un sistema di catenelle con un apparecchio di fissazione adattabile all'articolazione del ginocchio. Esso è composto di due piastre metalliche leggermente concave che si applicano mediante forti cigne rispettivamente al terzo inferiore della coscia ed al terzo superiore della gamba; esse sono connesse, in un tutto perfettamente rigido, da una lamella metallica che le unisce nella loro porzione mediale e che è sagomata in modo da adattarsi all'incurvamento del ginocchio nella posizione di semiflessione dell'arto che è la più adatta per simili indagini.

Al centro della lamella metallica suddescritta è saldato un forte gancio di acciaio che è destinato a fissare al grado di tensione necessaria la catena mediale che mantiene il piede in flessione dorsale durante lo svolgersi della trepidazione del piede. A tale catenella mediale è inserita, nel terzo inferiore, una robusta molla di acciaio, graduata da 1 a 10 chili, che scorre in un cilindro su cui segna col suo indice mobile il valore dello stimolo iniziale necessario a provocare la trepidazione in ogni singolo caso ed il lavoro successivo eseguito dai muscoli del polpaccio durante lo svolgersi del fenomeno.

Dopo aver adattato alla gamba ed al piede del paziente le singole parti dell'apparecchio di registrazione e dopo aver disposto l'arto nelle opportune condizioni di semi-flessione, non resta che ad imprimere al piede una brusca flessione dorsale esercitando la necessaria trazione sulla catena mediale e quando si ha la sensazione che il fenomeno clonico è regolarmente avviato, fissare questa, senza modificarne la tensione, al gancio metallico posto sulla lamella di congiunzione dell'apparato di contenzione del ginocchio. Si vedrà

allora, all' infuori di ogni intervento perturbatore della mano dell' operatore, che il fenomeno si svolge con tutta regolarità e che la registrazione grafica resulta perfetta, se naturalmente è opportuna la disposizione del peso di carico del tromografo ed il grado di tensione della molla d'acciaio cui si deve l'automatico rinnovarsi di uno stimolo identico.

Con tale artificio meccanico dunque la registrazinne del clono del piede può essere fatta in forma del tutto obbiettiva, può essere prolungata per un tempo indeterminato permanendo sempre identiche le condizioni sperimentali, e si permette inoltre una valutazione abbastanza esatta dell' intensità degli stimoli necessarii a provocare il clono nei varii casi e della quantità di lavoro totale eseguito automaticamente in un dato tempo dai muscoli della gamba durante lo svolgersi del fenomeno.

Per maggiori ragguagli tecnici sulla costruzione del mio apparecchio e sul suo funzionamento, rimando il lettore al mio lavoro *in extenso.*

***

Passerò ora a riassumere brevemente i risultati delle ricerche cliniche da me compiute nel corso degli ultimi due anni e quei nuovi dati di ordine fisiologico il cui rilievo mi è stato appunto reso possibile recentemente grazie all'uso del mio apparecchio di registrazione applicato allo studio di alcuni casi di trepidazione del piede eccezionalmente persistente.

In tutti i casi da me studiati (36) di lesione, comunque localizzata, delle vie cortico-spinali, l'indagine grafica dette sempre i seguenti risultati costanti ed invariabili in ogni singolo soggetto e quasi del tutto identici tra loro nei differenti casi appartenenti alla stessa categoria: identità nel disegno delle singole oscillazioni; eguaglianza degl'intervalli tra un' oscillazione e l'altra; velocità media di circa 6 vibrazioni doppie al 1″; indipendenza della frequenza del clono dall'ampiezza delle singole oscillazioni. Nel clono organico non si ha per lo più l' arresto brusco del fenomeno (se non interviene alcuna variazione nella pressione esercitata sul piede) ma bensì si osserva un periodo di estinzione graduale con una progressiva regolarissima diminuzione dell'ampiezza delle singole oscillazioni che non mutano però di disegno nè di frequenza. Questa poi non varia in ogni singolo caso di momento in momento che di frazioni di unità.

L'assoluta uniformità e la monotonia della fisionomia grafica sono i caratteri più salienti e comuni di tutte le forme di clono organico.

Il carattere essenziale dello pseudo-clono è in senso puramente clinico (secondo Babinski) la sua dipendenza dall'intervento volitivo dell'individuo in esame mediante l'atto della contropressione, mediante un artificio cioè che toglie al fenomeno quel carattere di semplicità e di spontaneità che dovrebbe esser proprio del solo clono organico.

Con tale artificio il clono frusto è infatti provocabile, in grado vario, in un numero relativamente grande d'individui anche normali, ma quando si ottiene coll'educazione una rapida accentuazione del fenomeno sì che questo diviene difficilmente distinguibile colla sola indagine manuale dal clono vero, allora coesiste sempre una diatesi nevropatica che si esplica appunto con tale anormale e facile esaltazione dell'eccitabilità riflessa e che io, contrariamente a Babinski, credo frequente nelle forme nevrosiche.

Nel mio precedente lavoro io ammettevo però con Babinski che la produzione dello pseudo-clono fosse sempre subordinata ai suddetti artifici e che non esistesse cioè nell'isteria una vera e propria esagerazione dei riflessi capace di estrinsecarsi colla spontanea trepidazione del piede.

Debbo ora modificare le mie vedute su questo argomento e ciò in seguito allo studio di tre interessantissimi casi di nevrosi che ebbi agio di osservare quest'anno nella nostra clinica; in tali casi infatti, vergini assolutamente di ogni indagine medica in questo senso, esisteva fin dai primi giorni la trepidazione del piede (uni- o bilaterale) evidentissima e persistente, insorgente nel più assoluto rilasciamento muscolare all'infuori di ogni artificio e con tali caratteri manuali di regolarità e spontaneità da renderne impossibile la differenziazione dal clono vero delle malattie organiche senza l'ausilio dell'analisi grafica.

Dobbiamo dunque ammettere, contrariamente alle idee fondamentali di Babinski, che nell'isteria può darsi, in alcuni rarissimi casi, una esagerazione vera e propria dei riflessi tendinei capace di estrinsecarsi colla trepidazione spontanea del piede la quale però ad un'indagine grafica prolungata mostra sempre i caratteri generali di polimorfismo e di irregolarità che vedremo esser propri di tutte le forme di clono frusto.

I casi di van Gehuchten e di Crocq appartenevano presumibilmente a questa categoria, ma l'intima natura della trepidazione del piede non potè in essi venir rettamente sceverata perchè non furono analizzati col metodo grafico che solo permette il rilievo di quei minuti caratteri distintivi che sfuggono necessariamente all'indagine manuale.

Il prezioso sintoma di Babinski (flessione dorsale dell'alluce) non è da alcuni AA. eminenti (Crocq. Van Gehuchten, Grocco, Roth, ecc.), considerato come patognomonico di una lesione delle vie cortico-spinali, esso è inoltre spesso dubbio e talora manca del tutto anche in casi di sicura affezione organica del sistema piramidale; è appunto in questa serie di casi che il sintoma del clono del piede assurge alla più alta importanza e può costituire, se assoggettato alla necessaria analisi grafica, un ausilio diagnostico di primaria importanza; l'osservazione interessantissima di Baschieri-Salvadori mi sembra dimostrare chiaramente la verità di questa asserzione.

Per il primo io ho studiato inoltre col metodo grafico quelle forme di

trepidazione del piede che possono insorgere nel corso delle comuni malattie infettive, nel reumatismo articolare, nell'osteomalacia puerperale, nella sciatica, ecc.

Ho potuto osservare 7 casi appartenenti a questa serie ed in tutti la comparsa del clono fu costantemente legata al determinarsi di lievi fatti irritativi neuro-muscolari od osteo-articolari. In quelli di questi miei casi in cui coesisteva una diatesi nevropatica, il fenomeno del piede, insorto bruscamente col determinarsi dei fatti irritativi periferici, restò poi fissato, in forma tipicamente frusta, anche dopo che questi si erano estinti e ciò appunto in causa della diatesi nevrosica; mentre, nei casi in cui questa non coesisteva, si ebbe la scomparsa totale del fenomeno simultaneamente ed armonicamente al degradare ed al dileguarsi dei fatti irritativi periferici.

In tutti questi pazienti la produzione del clono era quasi sempre subordinata, in grado maggiore o minore, all'uso dell'artificio di Babinski, insorgeva, cioè di raro spontaneamente come nei casi appartenenti alla categoria precedente; l'esame grafico mostrò sempre caratteri sicuramente frusti sebbene spesso l'indagine clinica manuale desse invece l'impressione di una trepidazione assai regolare e persistente tale cioè da poter indurre facilmente in errore.

Ho studiato infine l'influenza dell'affaticamento muscolare sullo stato dei riflessi tendinei ed ho constatato che esercizi fisici rapidamente esaurienti, sono capaci di determinare, temporaneamente, una rapida esagerazione dei riflessi che si estrinseca, mediante l'artificio di Babinski, con una trepidazione del piede ben esplicata e persistente; questa mostra all'indagine grafica caratteri di relativa regolarità ma sempre dati più che sufficienti per un facile differenziamento dai tracciati di clono genuino.

I caratteri grafici comuni a tutte le forme summentovate di clono frusto (i casi di tal genere da me graficamente studiati furono 59), sono, in grado variabile, i seguenti: dissimiglianza nel disegno delle singole oscillazioni; differenze notevolissime dell'ampiezza delle singole vibrazioni, talora assai estese tal'altra invece del tutto abortive e susseguentisi in forma differentissima di aggruppamento; frequenza oscillatoria media di 7-9 vibrazioni doppie all'1″ e cioè nella grande maggioranza dei casi, superiore a quella del clono organico; indipendenza della frequenza dall'ampiezza oscillatoria in tutti quei casi in cui il clono non è eccessivamente irregolare; variare dell'ampiezza oscillatoria col crescere della pressione esercitata sul piede (questo carattere è comune anche al clono vero); cessazione brusca del fenomeno e perciò mancanza di quella fase discendente regolare di estinzione che si ha sempre nei casi organici se la pressione rimane inalterata; notevole accentuazione dell'irregolarità e del polimorfismo oscillatorio nella fase terminale in confronto a quella iniziale; variazioni di frequenza abbastanza notevoli nell'unità di tempo.

I tracciati grafici di clono frusto hanno inoltre sempre un *carattere personale* che fa del tutto difetto in quelli di clono vero.

Tutti questi caratteri sono al massimo grado esplicati nei casi di pseudo-clono provocato, cioè di vero pseudo-clono nel senso di Babinski, mentre sono assai meno evidenti nei casi succitati di clono spontaneo nell'isteria

In questi casi appunto è assolutamente necessario per arrivare ad una diagnosi sicura, di fare una esplorazione grafica assai prolungata, ciò che è facilissimo coll'uso del mio apparecchio di registrazione; si vedrà allora la relativa regolarità oscillatoria iniziale modificarsi progressivamente col procedere dell'esplorazione e dar luogo ad un tipo oscillatorio così manifestamente irregolare che ogni dubbio diagnostico non è più possibile.

Nei casi di associazione istero-organica, lo stesso artificio è utilissimo in senso inverso; vedremo allora infatti una relativa irregolarità iniziale trasformarsi col prolungarsi dell'esplorazione grafica in un tipico tracciato organico e ciò perchè l'indagine protratta elimina l'azione perturbatrice della volontà, dapprima vigile del soggetto, e permette al fenomeno di estrinsecarsi con quella euritmia e quella regolarità che solo può darsi dove è costante ed invariabile l'ipertonia muscolare secondaria ad una lesione delle vie cortico-spinali. Mentre nel clono organico infatti la volontà non interviene per lo più nella produzione del fenomeno ed il grado d'ipertonia resta costante ed invariato per cui si ha un movimento costantemente regolare che si esprime graficamente colle caratteristiche suddette, nello pseudo-clono invece la muscolatura della gamba non può essere mantenuta in uno stato identico di contrazione attiva che per un tempo relativamente brevissimo.

Da ciò risulta pure l'importanza medico-legale di questa forma d'indagine clinica; mentre il clono organico infatti non è in alcun modo simulabile lo pseudo-clono è invece un fenomeno in certo senso banale, relativamente comune nei nevropatici, assai facilmente simulabile in forma grossolana e che all'infuori di ogni simulazione cosciente, può insorgere nei nevropatici per involontaria suggestione o invece per educazione vera e propria da parte del medico che ripetutamente ricerca il sintomo in questione.

Il clono della rotula, cui pure ho rivolto naturalmente la mia attenzione, non esiste mai, per mia esperienza, nelle forme nevrosiche e, contrariamente al clono del piede, non è in alcun modo simulabile, perchè il paziente non può in alcun modo eseguire volontariamente ritmiche contrazioni del quadricipite nell'atteggiamento di estensione assoluta della gamba, nel quale esclusivamente può manifestarsi questo fenomeno.

***

Non mi è lecito in questo breve riassunto rifare la storia e la critica della lunga e non ancora risoluta questione dell'intima natura dei così detti

**Cristalli Iodati** Si vendono presso l'*Agenzia del Policlinico* per i signori abbonati al gior-

fenomeni tendinei. Le due tendenze determinatesi fin dal 1875 in seguito alle teorie opposte di Erb e di Westphal dividono ancora oggi clinici e fisiologi, sì che per gli uni questi sono veri e proprî riflessi colla partecipazione del midollo spinale, mentre per gli altri debbono essere interpretati come conseguenza della risposta diretta del muscolo meccanicamente stimolato

Recenti lavori di Sherrington, Baglioni, Axenfeld, Scheven, Klarfeld ed alcuni dati già rilevati in passato da molti altri AA. parlano in favore della teoria così detta riflessa.

L'argomento principe della durata del periodo latente del fenomeno del ginocchio, che sarebbe per gli antichi AA. troppo breve per un vero e proprio riflesso, mentre corrisponderebbe al tempo di reazione del muscolo meccanicamente stimolato, è oggi distrutto dalle ricerche sperimentali di Sherrington e di Scheven, che hanno dimostrato l'inconsistenza di questo argomento fondamentale addotto dai fautori della teoria miogena o miotatica per usare il termine preferito dal Gowers. Lo Scheven ha pure dimostrato che per altri caratteri il balzo del ginocchio è presumibilmente da considerarsi come di natura riflessa, e specialmente per ciò che riguarda il fenomeno dell'addizionamento degli stimoli, la relativa inesauribilità, la corrispondenza tra l'intensità degli stimoli e l'ampiezza del riflesso, l'influenza eccitante di stimoli ripetuti.

Analoghi fatti furono osservati dal Klarfeld; nè lo Scheven, nè il Klarfeld fanno in alcun modo menzione delle notevoli ricerche, pur precedenti alle loro, di Boeri e Silvagni, i quali pur non giungendo alle stesse conclusioni, molti fatti importanti hanno osservato in rapporto a quanto or ora ho accennato.

Sul fenomeno del tutto analogo del clono del piede, un notevole studio dell'Axenfeld (Archivio di fisiologia, vol. IV) porta pure dati obbiettivi che chiaramente parlano in favore della teoria riflessa.

Io non farò che accennare qui brevissimamente alle mie ricerche su questo argomento, perchè esse mal si prestano ad un rapido riassunto ed al necessario confronto con le analoghe indagini degli AA. succitati; per tutto ciò rimando il lettore al lavoro integrale.

In due casi clinici specialmente favorevoli a tal genere di ricerche per l'eccezionale persistenza del clono del piede, io mi sono studiato, valendomi del mio apparecchio di registrazione automatica, di indagare gli eventuali fenomeni di esaurimento o di semplice fatica dei riflessi in condizioni patologiche, le modificazioni del tipo oscillatorio col variare dell'intensità degli stimoli meccanici e sotto l'influenza di stimoli sensitivi e sensoriali e conseguentemente alle varie attività psichiche e somatiche dei soggetti; volli pure indagare a quali valori potesse salire la quantità di lavoro eseguita nel tempo dai muscoli della gamba ritmicamente stimolati per un periodo lunghissimo.

Nei due casi suddetti potei infatti ottenere la registrazione continuata del clono del piede per un tempo estesissimo; durante ore intiere (3-4 ore e più) vidi svolgersi sotto i miei occhi il fenomeno clonico sempre caratterizzato da una meravigliosa regolarità ed euritmia, senza che si manifestasse il menomo segno apparente di fatica o di esaurimento di questo singolare meccanismo, la cui origine non mi sembra poter essere che centrale.

Il lavoro totale eseguito dai muscoli della gamba in questi casi di trepidazione eccezionalmente persistente può raggiungere cifre veramente enormi se gli stimoli ritmici sono di intensità proporzionata ai poteri contrattili dei muscoli deputati all'estrinsecazione del fenomeno; in un emiplegico il cui piede oscillava con una frequenza media di 7 vibrazioni al minuto secondo, essendo il piede mantenuto in flessione dorsale da un peso di 5 chilogrammi, non si notavano fenomeni di esaurimento dopo una registrazione ininterrotta di 3-4 ore e l'indagine elettrica nulla faceva notare di anormale a carico dell'eccitabilità neuro-muscolare. Malgrado la notevolissima frequenza degli stimoli nei miei casi (la frequenza degli stimoli usati dai varî AA. nello studio del fenomeno del ginocchio non supera mai una stimolazione al minuto secondo) bisogna dunque ammettere che il tempuscolo intercorrente tra l'uno e l'altro fosse sufficiente ai necessari processi restaurativi degli organi centrali e periferici.

Mi sembra che difficilmente questi fatti si possano spiegare senza ammettere una relativa inesauribilità dei centri riflessi (ammessa del resto dai maggiori fisiologi) non solo, ma inoltre una facile esaltazione della reflettività attraverso all'azione eccitante di stimoli continuamente ripetuti.

Questo modo di rispondere all'addizionarsi di stimolazioni ripetute è appunto, secondo il Langendorff e lo Scheven, caratteristico della sostanza nervosa centrale.

Nella lunga serie delle mie esperienze io ho avuto continuamente occasione di osservare l'effetto eccitante sulla reflettività del ripetersi di stimoli identici, ed a quest'uopo mi sono anche valso del metodo delle vibrazioni meccaniche, instaurato da Stecherback; alle conclusioni di questo A. non posso però associarmi che in piccola parte.

La perfetta costanza del ritmo oscillatorio e la limitazione della sua frequenza (Horsley e Schäfer) parlano pure, mi sembra, in favore dell'origine centrale di questo fenomeno.

In quasi completo accordo cogli AA. succitati mi trovo per quanto concerne i rapporti tra l'ampiezza del movimento riflesso e l'intensità degli stimoli; è notevole il potere di adattamento degli impulsi di origine centrale all'intensità degli stimoli provenienti dalla periferia; col diminuire e col crescere di questi si deprime e si accresce armonicamente (entro certi dati limiti) la manifestazione esteriore di questo fenomeno.

Ogni forma di attività psichica e somatica per parte del paziente ed ogni

stimolo esteriore, sia sensitivo che sensoriale, si riflette sul tracciato del clono con modificazioni del tipo oscillatorio.

Le grafiche del clono del piede, nelle forme organiche non presentano alcun riflesso di quelle oscillazioni automatiche del tono spinale, che si manifesterebbero colla fase ondulante del fenomeno del ginocchio nei sani secondo Silvagni. Questo A. non ha mai osservato la fase ondulante negli emiplegici e ciò corrisponde ai dati da me rilevati; non concordo col Silvagni nell'accomunare in questo senso agli emiplegici i neurastenici, sia pure iperstenici.

*Il fenomeno forse più importante da me osservato nel corso delle mie ricerche recenti, e di cui non credo esista menzione nella letteratura, sia fisiologica che clinica, è la persistenza del clono nel sonno.*

Nel corso delle osservazioni di lunga durata di cui finora siamo andati parlando, mi è accaduto più volte di osservare infatti la continuazione del fenomeno clonico in uno stato di sonno ben determinato.

In un primo periodo il tipo oscillatorio del clono non si altera per nulla e solo quando il sonno si fa profondissimo le grafiche della trepidazione del piede cambiano di aspetto e possono assumeri varî tipi che ho fatto riprodurre fotograficamente nel mio lavoro.

In alcuni casi e, sempre in date condizioni, mi è stato dato di osservare nella fase terminale che precede la cessazione del clono per il generale rilasciamento muscolare, la comparsa di un tipo oscillatorio nettamente periodico, caratterizzato dal succedersi regolare di aggruppamenti di vibrazioni regolarmente crescenti e decrescenti di ampiezza.

Questa fase periodica non si faceva evidente che, quando nel sonno la respirazione dei miei pazienti si faceva irregolare ed ineguale; alle pause respiratorie corrispondeva sempre un rapido accrescersi dell'ampiezza oscillatoria mentre alle profonde inspirazioni seguiva un pronto deprimersi di essa.

Dopo il rilievo, quasi accidentale, di tali fatti, potei nella veglia riprodurre questo determinato tipo oscillatorio della trepidazione del piede alterando artificialmente il ritmo respiratorio dei miei pazienti e producendo a vicenda una maggiore o minore arterializzazione del sangue col somministrare ossigeno e viceversa ostacolando meccanicamente la respirazione.

Non solo il clono provocato nella veglia può continuarsi nel sonno per periodi relativamente lunghi (15-20 minuti primi) ma anche, una volta spontaneamente venuto a cessazione, può essere riprovocato *ex novo* senza che il paziente si risvegli; ciò si ottiene facilmente nel sonno provocato per mezzo dei comuni ipnotici.

Ho saggiato pure, in misura limitata naturalmente, l'influenza dei varî farmaci sulla persistenza e la forma della trepidazione del piede nel sonno e nella veglia,

La persistenza e la provocabilità *ex novo* del clono nel sonno, la varia-

bilità del tipo oscillatorio secondo il variare della ventilazione polmonare e perciò dell'ossigenazione dei centri, uniti agli altri fatti più sopra citati ed alle osservazioni cliniche e sperimentali concordanti di Sherrington, Axenfeld, Scheven, Klarfeld, Tarchanoff, ecc., mi portano a concludere che il fenomeno della trepidazione del piede deve oggi essere considerato, con criterio di massima probabilità, come di origine veramente riflessa.

L'esposizione completa di quanto ho qui rapidamente riassunto, verrà pubblicata tra breve nella sezione neurologica dell'*Encéphale.*

---

II.

SCUOLA DI NEUROPATOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. G. MINGAZZINI

# Ricerche sulla sensibilità cutanea dell'uomo

per il dott. GIUSEPPE CALLIGARIS, assistente.

Praticando l'esame della sensibiltà dolorifica colla punta di uno spillo in un ammalato di paralisi spinale sifilitica di Erb con fenomeni concomitanti di pachimeningite che cedettero alla cura specifica, potei disegnare sul suo corpo alcuni limiti rappresentati da linee iperestesiche, i quali mi pareva corrispondessero con grande rassomiglianza a quelli assegnati all'innervazione radicolare. Senonchè, continuando di giorno in giorno nella ricerca, mi accorsi come le zone dorsali potevano a loro volta venir suddivise, sempre mediante linee iperestesiche e l'una all'altra parallele, in altre zone più strette finchè tutto il tronco appariva da ultimo segnato da tanti segmenti trasversi, e lontani fra loro 10-12 millimetri all'incirca.

Negli arti inferiori, ricercando i confini delle radici sacrali, mi avvidi ben presto, presentando il paziente una squisita sensibilità, che potevo seguire dapprima posteriormente e poi anche anteriormente e tutt'intorno agli arti stessi, una serie di linee quasi parallele che discendevano giù per le coscie, si avvicinavano verso le ginocchia, si allontanavano di poco in corrispondenza delle sure, e di nuovo e di più si accostavano al collo del piede In seguito simili linee longitudinali iperestesiche trovai discendere giù per le spalle, lungo il torace e l'addome e lungo gli arti superiori, sempre ad una simile distanza per avvicinarsi in basso ai polsi e quivi sotto leggermente divergere e continuarsi alle dita delle mani con questa regola, che cioè l'una si prolungava nella linea assile mediana di ogni singolo dito, e quella vicina giungeva in corrispondenza di ogni singolo spazio interdigitale.

Ripetendo poi, come avevo fatto pel tronco, la ricerca in senso trasversale negli arti superiori ed inferiori, trovai che seguendo le solite linee iperestesiche potevo suddividerli tutt'intorno con tanti segmenti, che circondavano gli arti stessi

dalla loro radice alle punte delle loro dita come di tanti anelli perfetti, allontanati in media dalla stessa distanza di 10-12 millimetri.

Mi proposi allora di stringere il problema per cercare se in realtà io seguivo delle vie, la cui direzione fosse per avventura comandata da una qualche architettura fondamentale. Disegnai dopo averle ricercate sul torace di quell'uomo per breve tratto due linee trasverse e quindi, sul loro decorso, due linee longitudinali. Mi risultò così la figura di un quadrato, avente 12 millimetri di lato. Ne trovai il centro squisitamente iperestesico e supponendo che esso rappresentasse un altro punto nodale, cercai le due diagonali, che potei disegnare constatandone il prolungamento fuori del quadrato stesso. Proseguendo una ricerca più fine, potei dividere il quadrato mediante due altre linee mediane ed intersecantisi ad angolo retto nel punto centrale, in altri 4 quadrati e ciascuno di questi ultimi alla loro volta mediante due linee trasverse e due linee longitudinali in altri 4 quadrati, ognuno dei quali aveva perciò 3 millimetri di lato e risultava colle sue diagonali fatto ad immagine perfetta del primo.

Questa regolare sistematizzazione di linee, indipendentemente da qualsiasi interpretazione, rappresentava certo un fatto strano e nuovo per me. Non credetti naturalmente che fosse un fenomeno caratteristico e speciale del mio malato; solo supposi che in questo, per le peculiari condizioni patologiche del midollo e delle sue radici spinali, trovasse le migliori condizioni per il suo manifestarsi. Infatti lo stesso fenomeno, quantunque meno evidente nel primo caso, potei verificare negli individui normali seguendo lo stesso metodo di ricerca di cui dirò in appresso.

Ma se vero fosse, pensai, che la superficie cutanea dell'uomo sia in realtà percorsa in direzione trasversale, longitudinale ed obliqua da questi sistemi di linee, una corrispondenza, che sarebbe una controprova, dovrei trovare nella patologia umana, nelle forme e nei limiti delle anestesie obbiettivamente constatabili. Era troppo naturale il supporre *a priori*, che dentro quella trama dovessero essere costrette e plasmate quelle zone anestesiche od iperestesiche, che vediamo talvolta nella clinica assumere così bizzarre forme.

Mi vennero alla mente le anestesie segmentarie dell'isterismo, della siringomielia, dell'ematomielia, della lebbra, della gangrena delle estremità.

Andai alla loro ricerca, e potei constatare, che esse venivano rinchiuse col mio metodo d'indagine dentro quello schema geometrico.

Lo stesso accadeva per i disturbi della sensibilità a tipo radicolare e a tipo periferico.

In seguito continuai le mie ricerche e trovai a conferma del primo reperto, o quanto meno di una sua verità fondamentale, altri argomenti ed altri fatti, de' quali dò una rapida ed incompleta enumerazione:

I. Le linee iperestetiche sono fisse. Segnate una volta si trovano in successive ricerche occupare sempre la stessa sede.

II. L'iperestesia, che è difficile a rilevarsi per gli stimoli tattili ma che è costante per quelli termici e dolorifici, può essere altresì dimostrata, mediante speciali e minuti elettrodi, anche per gli stimoli elettrici (corrente faradica).

III. Alcune linee iperestesiche, come quelle longitudinali mediane degli arti

e quelle assili e trasversali delle dita, occupano delle sedi che noi già sappiamo rappresentare i confini assegnati ad una data innervazione periferica (p. es. nervo ulnare e mediano) o radicolare (p. es. ottava radice C e prima D).

IV. I limiti di una zona anestesica si continuano sempre, nel territorio sensibile, con una linea iperestesica.

V. Nelle parti nelle quali la sensibilità è diminuita, si possono trovare delle linee *ipoestesiche* a direzione trasversale o longitudinale, linee che corrispondono per la loro distanza e la loro sede a quelle iperestesiche, che si rinvengono in regioni omologhe e normalmente sensibili.

VI. Ricercando sulla cute una o più linee iperestesiche (p. es. le trasverse nell'antibraccio) e segnandole sopra un lato dell'arto, anche quando il segno viene poi ad arte celato, altre e corrispondenti se ne trovano nell'opposto lato dell'arto stesso, che sono la diretta e perfetta continuazione delle prime.

VII. Segnate due di queste linee che io chiamo di primo ordine, se un compasso le cui punte hanno la stessa distanza di quelle linee, viene con tocchi uniformi fatto passare per breve tratto sulla cute, quando le due punte giungono sul segno, viene accusato un passaggio brusco ed un cambiamento della sensazione percepita dall'osservato la quale si modifica in guisa che, se due erano le punte prima percepite nelle sedi vicine, in quel sito si confondono in una sola e per regola generale l'impressione risentita dal tocco viene ad indebolirsi, ad ottundersi, fino talvolta, se quello era leggero, quasi a scomparire.

Suppongo adunque, basandomi su questi fatti, che la cute del corpo umano si presenti in tutta la sua superficie divisa da linee, che seguono quattro direzioni: longitudinale, trasversale, obliqua destra o obliqua sinistra. Queste linee sarebbero caratterizzate nelle condizioni fisiologiche da una iperestesia lievissima in confronto delle zone intermedie, iperestesia generale superficiale e *speciale*.

Le linee longitudinali sono quasi parallele fra loro e distanti, nell'adulto, 12 millimetri circa.

Dico quasi parallele, perchè potrebbero infatti essere ad ogni livello e perfetta mente parallele, soltanto qualora i segmenti del corpo avessero una forma cilindrica e dico che la loro distanza è di 12 millimetri circa, perchè se è tale ad esempio nel torace e nel braccio di un uomo di corporatura media, è assai minore nel collo e nei polsi dove convergono, come è maggiore alla radice delle coscie e minore per la stessa causa, essendo il loro numero sempre eguale, al collo del piede.

Discendono dal capo in tutte le direzioni lungo il collo, le spalle, gli arti superiori fino alle punte delle dita delle mani, il tronco e gli arti inferiori fino alle punte delle dita dei piedi, così anteriormente come posteriormente e di lato.

Le linee trasversali rappresentano dei cerchi che circondano il capo, il collo, il tronco e gli arti fino alle punte delle dita, e sono pure allontanate da uno spazio di 12 millimetri circa (più nelle coscie e meno nelle gambe) come le linee longitudinali surriferite, colle quali vengono ad intersecarsi formando così tanti quadrati che hanno in media 12 millimetri di lato.

Le due serie di linee oblique (destre e sinistre) non sono che la continuazione delle due diagonali di ogni singolo quadrato.

Ognuno di questi quadrati, che io chiamo « fondamentale » (v. fig. 1) e che è limitato dalle due linee longitudinali e dalle due linee trasverse (linee longitudinali e linee trasverse di I° ordine) viene a sua volta suddiviso da altre tre longitudinali e da altre tre trasverse (linee longitudinali e linee trasverse di II° ordine) in 16 quadrati (quadrati secondari) che hanno perciò in media 3 millimetri di lato per ciascuno, e le cui diagonali si continuano egualmente con quelle dei quadrati vicini (linee oblique destre e linee oblique sinistre di II° ordine).

Ora non intendo che questo che io chiamo quadrato sia in ogni parte del corpo perfetto, cioè costituito da 4 angoli retti. Se sul torace o sul dorso o sul braccio

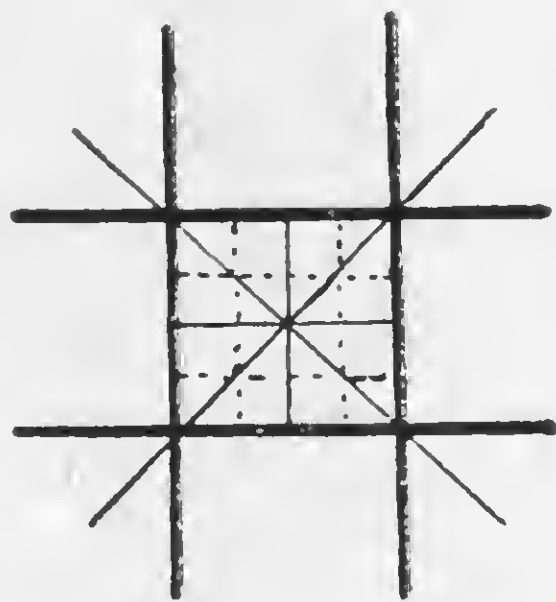



FIG. 1.

ed in qualche altra parte molto potrà avvicinarsi a questa figura ideale, invece laddove due delle linee limitanti (che sarebbero in genere le longitudinali) cioè a dire due dei suoi lati perdono il loro parallelismo perchè convergono verso un segmento più ristretto o divergono verso un altro più allargato, esso verrà naturalmente perdendo la forma di quadrato e verrà assumendo la forma di un trapezio.

Del pari anche la sua grandezza varierà secondo le sedi e se il suo lato è, poniamo, di 12 millimetri sul torace (cifra media che io ho considerato) sarà minore ad esempio nel polso e nel collo del piede.

Supposto adunque che esista questa sistematizzazione di linee, si potrebbe chiedere perchè io sia stato portato a considerare come linee di primo ordine quelle che limitano quel quadrato che ho chiamato fondamentale, dando l'attributo di linee di secondo ordine a quelle altre intermedie. Due considerazioni mi hanno suggerita questa distinzione.

Mi è sembrato che quella speciale iperestesia a cui io mi riferisco, sia più accentuata e prima rilevabile in quelle che in queste, nell'individuo sano, dove seguono spesso, per così dire, delle strade maestre, ed aventi rapporti con sedi anatomiche fisse. (Mediana del corpo — mediana degli arti — linee assili delle dita — linea oculo-auricolare, ecc.).

Mi parve in secondo luogo, che nell'ammalato stessero generalmente queste a rappresentare le principali frontiere fra le zone sensibili e quelle anestesiche, ed i principali confini di passaggio fra le zone meno ipoestesiche e quelle più ipoestesiche.

Caratteristica è la loro sensibilità per le temperature specie per il freddo, talchè con questo stimolo vengono confuse colle secondarie più di rado di quello che non succeda ricorrendo allo stimolo dolorifico. Usando il metodo che descriverò e date le due condizioni indispensabili per il buon esito della ricerca, che cioè così l'osservato come l'osservatore siano egualmente addestrati, non riesce cosa difficile

segnare questi punti scaglionati sulle linee trasversali o longitudinali di primo ordine.

Io ancora non posso di certo assegnare ad ognuna di queste linee la sua sede e metterla in rapporto, fino al possibile, con punti anatomici fissi. Troppo lungo e troppo difficile è questo lavoro, perchè possa essere completo quando appena è incominciato. Quanti sono, per esempio, i segmenti trasversi di primo ordine dell'arto superiore? Dalle punte delle dita fin presso l'ascella, io ne ho trovati 50 nei primi tempi (e sono assai vicini) delle mie ricerche. Quelle longitudinali dello stesso arto superiore suppongo che siano all'incirca 18 o 20 ma nulla posso accertare e per vero dire mi sono sempre preoccupato fin'ora di stabilire così in queste come in altre parti del corpo l'esistenza delle linee anzichè di valutarne il numero, sembrandomi la prima necessità ben più urgente della seconda. Posso dire che nelle mani quelle che discendono giù per il braccio e l'avambraccio, si continuano così alla palma che al dorso colle linee assiali delle dita e coi rispettivi spazi interdigitali, in ordine alterno. Ciò vale per le ultime 4 dita. Non so come si comportano in corrispondenza del tenar e del pollice, e quale rapporto assumono colle dita dei piedi. Non lo so perchè non l'ho ancora cercato e perchè desidero che il reperto fisiologico abbia la sua riprova e la sua sanzione da quello patologico.

Quando nel normale trovo in una data sede una di queste linee di iperestesia ed in una sede omonima, colpita da anestesia, trovo che l'infermo accusa un confine di passaggio, allora io suppongo con sicurezza maggiore, che quella data linea si trovi in quella data località sulla cute dell'individuo sano e percorra quella data via. Non ho studiato il loro divergere alla base del collo, il loro convergere alla radice degli arti e, all'infuori di qualcuna, non mi sono fatto ancora un concetto esatto del loro modo di intrecciarsi nel capo, dove è presumibile che la disposizione sia assai complessa. Ho trovato le linee longitudinali che discendono giù per la faccia, e quelle trasverse che circondano il capo stesso come di tanti anelli, incrociandosi colle prime. Ammesso infatti come esistente quello schema di distribuzione lineare, si deve anche ammettere, che oltremodo facile debba essere lo smarrirsi in un simile e così complicato labirinto.

Così adunque, per riassumere il mio concetto, suppongo che questi punti d'iperestesia disposti sopra date linee e secondo date direzioni, rappresentino nel loro complesso sulla cute del corpo umano come una rete speciale, dentro le cui maglie vengono costrette, secondo una regola fissa e costante, tutte le turbe obbiettive della sensibilità superficiale così d'origine centrale, organica o funzionale, come di origine periferica.

Ammetto del pari che questo schema di linee comandi spesso quella regolare distribuzione di certe trofonevrosi, per ispiegare la quale oggigiorno il dermatologo non ha ancora trovato una ragione sufficiente, invocando ora l'influenza del tronco nervoso periferico, ora quella dell'innervazione radicolare e portando talora timidamente in campo la metameria spinale, come aveva fatto Brissaud (1).

Poichè la mia ipotesi spiega quelle forme regolari di ipo o di iperestesia, che

(1) Brissaud. *Leçons sur les Maladies Nerveuses*. Deuxième série, 1899.

tutti gli osservatori hanno notato nelle più svariate nevropatie funzionali ed organiche, solo per questo pare a me che debba essere presa in considerazione.

Che se poi, come poc'anzi ho accennato e come in seguito dimostrerò, una messe abbastanza ricca di fatti sperimentali sull'uomo viene in soccorso della medesima, allora l'ipotesi, secondo i dettami della buona dialettica, avrebbe diritto di assurgere a dignità di tesi.

Coloro che si occupano delle discipline neuropatologiche, ripetendo le mie esperienze, diranno se quello che cerco di sostenere abbia o no una base di realtà.

## Metodo.

*Esame della sensibilità tattile.* — Non gli ho fino ad ora accordato che pochissima importanza. Trattandosi infatti di mettere in evidenza una sensazione minima, era naturale che essa meglio si potesse rivelare con altri stimoli piuttosto che con quello tattile, che per essere il più delicato è il più difficilmente differenziabile. Devo però ricordarlo perchè mi sono accorto, che praticando l'esame su individui ben educati all'esperimento, talvolta fu sufficiente il semplice tocco superficiale di una punta ottusa, indipendentemente da ogni contemporanea eccitazione termica o dolorifica, per la delimitazione di una linea iperestesica.

*Esame della sensibilità dolorifica.* — Mi servo a questo scopo di uno spillo innestato ad un bastoncino di legno della lunghezza di 9 centimetri, dello spessore di una penna d'oca, perfettamente cilindrico, verniciato e liscio per modo da essere all'occorrenza facilmente scorrevole fra le dita. Forse io dò troppa importanza a questi particolari, perchè mi sono talmente abituato al maneggio di questo piccolo istrumento, che non bene riescirei per esempio, impugnando un'apparecchio più pesante o prendendo fra le dita un semplice e sottile ago. Può darsi però, che anche questi piccoli dettagli non siano assolutamente privi di una certa importanza.

Prendo l'assicella fra le tre prime dita in prossimità dell'attacco dell'ago metallico, cioè nel suo tratto anteriore, mentre il posteriore resta appoggiato all'indietro, alla stessa guisa di una penna da scrivere, che faccia colla carta un angolo di 45 gradi all'incirca. Il braccio, mai sospeso, viene adagiato nella posizione più comoda, come dev'essere del pari quel segmento dell'osservato, che è l'oggetto della ricerca. Generalmente io mi siedo di fronte all'esaminando, che sta ad occhi chiusi e se devo per esempio operare sull'antibraccio, lo tengo appoggiato sulle mie ginocchia. È del resto preferibile, se non assolutamente necessario, che, dovendo ricercare sulla faccia, sul tronco o sugli arti inferiori, il soggetto decomba in posizione orizzontale, affinchè il cubito dell'esaminatore abbia in qualche modo una base di sostegno. Insisto assai su quest'ultimo fatto, che può essere sufficiente, ove venga trascurato e specie dai principianti, a falsare la più volonterosa ricerca.

Nel pungere collo spillo, seguo due metodi. Non mi occuperò per il momento dell'uno (*metodo della puntura caduta*), che uso per la delimitazione delle zone di anestesia o di iperestesia, sul quale avrò occasione di ritornare quando parlerò di queste ultime, e che consiste nel far cadere l'ago perpendicolarmente sulla cute

dalla stessa altezza e a passi assai avvicinati, scorrendo l'assicella liscia a cui è infisso fra le tre prime dita della mano. Dirò invece dell'altro (*metodo della puntura strisciata*), che è ben più fine, e che è quello del quale mi servo per la delimitazione delle linee iperestesiche.

Osservate le precauzioni sopra ricordate, la mano che tiene l'ago, semiprona, viene appoggiata sotto la parte da esaminare. La punta metallica dev'essere appena aderente alla superficie cutanea, sulla quale si fa scorrere con tocchi molto avvicinati anzi continuati, quasi sfiorando l'epidermide come se si trattasse di strisciarvela sopra, nel mentre che le vengono impressi dei piccoli movimenti ondulatori. Per regola generale, i tocchi devono essere leggerissimi e tali da non suscitare, per così dire, alcuna sensazione dolorosa; è necessario però, che l'intensità loro venga regolata a seconda della sensibilità generale dell'individuo e della parte su cui si esplora. Tutto il segreto della ricerca sta appunto in ciò. Quando l'esaminatore avrà la pratica sufficiente ed il concetto esatto di quello che deve ricercare, si regolerà da sè. Sappia intanto questo: che fino a quando egli pungerà la cute, come in genere si usa più o meno regolarmente e più o meno fortemente, in modo da far percepire al suo esaminato ad ogni tocco una sensazione di puntura dolorosa, non troverà mai i punti iperestetici allineati, dei quali venne fatta menzione e si perderà sempre in un lavoro vano. È bene perciò che ne sia fin da principio avvertito, onde non si faccia illusione di trovare alle prime prove quei punti e di unirli in quelle linee, che potrà disegnare solo quando comincierà a comprendere il fenomeno ed avrà fatta la mano per sicuramente rivelarlo. È inutile avvertire infatti, che la condizione prima ed indispensabile si è che i tocchi dello spillo siano regolarmente ed uniformemente impressi sulla cute, senza di che l'esperimento è perduto. Ma è necessario che egli tenti innanzi tutto la prova su di sè stesso, al fine di ben discernere e di ben valutare quella differenza *minima* di sensazione, che risente dallo stimolo portato su quella serie di punti, i quali costituirebbero la linea iperestesica. A questo scopo potrà provare a pungersi in alcune parti, come ad esempio in corrispondenza della linea mediana del corpo, nel lato flessorio dell'antibraccio, lungo la linea mediale delle dita, ecc. In queste sedi risentirà, provando e riprovando, una sensazione di puntura penetrante appena distinguibile da quelle immediatamente vicine. Io non so meglio paragonarla che ad una leggerissima puntura d'ape. Trovato un punto, troverà gli altri sulla stessa linea longitudinale, se ha fatto scorrere l'ago, poniamo in un arto, in senso trasversale o se ha agito parallelamente all'asse longitudinale dell'arto stesso, lo troverà sulla linea trasversa. Nel primo caso disegnerà una retta, che va per esempio dal polso alla piega del cubito, nel secondo, una che taglierebbe la prima ad angolo retto circondando tutt'intorno, a guisa di anello, il segmento dell'arto. È della massima importanza che il primo punto iperestesico sia ben constatato dall'esaminando, ed esattamente segnato dall'esaminatore; in questo caso, posso dire che generalmente i susseguenti vengono percepiti con maggior facilità, quasi che il primo tocco avesse fatto vibrare un conduttore che si fa così più sensibile per i nuovi stimoli. L'errore più facile può dipendere dal fatto, che venga per la prima volta accusata la puntura caduta sul centro del quadrato, che è squisitamente iperestesico; cosicchè solo quando due o più punti verranno avvertiti sulla stessa direzione (longitudinale o trasversale)

si potrà supporre con fondamento di essere sulla traccia della linea longitudinale o trasversale di primo ordine. I tocchi coll'ago vengono quindi ripetuti in serie, ed ognuna per uno spazio di 10-12 millimetri circa, non più. Durante questo breve tragitto, l'individuo in esame percepisce altri punti più sensibili, ma egli deve fare astrazione da questi e por mente a quell'uno, cioè al più iperestesico; a quella piccola puntura che è singolarmente penetrante, anche se l'ago sfiora appena l'epidermide e che dev'essere da lui immediatamente accusata.

Non prolungo oltre al limite surricordato la serie dei tocchi, perchè le linee di primo ordine, prescindendo da alcune località, sono in media allontanate da quella distanza e la continuazione dello stimolo per lungo tratto sulla cute, non farebbe altro che confondere le sensazioni e confondere il soggetto.

Ed ora viene il momento che io dica anche del ritmo e della velocità, con cui devono susseguirsi le punture di ogni serie. Ripeto ancora una volta, che non devono essere staccate ma devono essere continuate.

È necessario adunque che il ritmo sia uniforme (10-15 tocchi per serie all'incirca) e che la sua velocità sia ad un dipresso tale, che l'osservatore non possa giungere a contare mentalmente quanto più presto può i contatti del suo ago. E non si creda con ciò, che il ritmo sia esso stesso l'unico fattore di un fenomeno psicologico, perchè quando i punti sono trovati e la linea di primo ordine è segnata, si trova a suo posto in qualunque tempo, indipendentemente dal numero degli stimoli, anche se questi cominciano ad agire alla distanza di qualche millimetro dalla linea stessa.

Quel dato ritmo è necessario, perchè se fosse più accelerato non lascierebbe tempo al soggetto di percepire il punto iperestesico della linea di I° ordine e se fosse più rallentato, troppo ne darebbe perchè egli avvertisse quello di una linea intermediaria di II ordine.

Se si immagina una lira fra le cui corde più sottili siano ad eguale distanza intercalate delle più grosse e più risonanti, succede del pari che per un rapido strisciare del plettro, queste si fanno prima sentire ma anche quelle altre vibrano, se la mano v'insiste con più lenti tocchi.

Dovrò però ritornare più tardi su queste linee secondarie.

Quando poi è segnato il primo punto sensibile, al meno che non sia, come dissi già, il punto centrale di un quadrato, se talvolta accade che in una prova successiva l'osservatore non trova subito qualche altro punto sulla linea trasversa o longitudinale che vuol disegnare, non continui a pungere in avanti ma riprenda un'altra serie di punture e ripeta le ricerche, perchè il punto iperestesico lo trova sempre a suo posto. Forse non lo trovò la prima volta sulla linea, per un difetto della sua tecnica o dell'attenzione del suo esaminato. E a questo proposito è necessario avvertire come chi si prefigge di fare questi esami sopra un individuo normale, li pratichi almeno nei primi tempi sopra uno solo, che sia intelligente e paziente, del quale bisognerà mantenere costantemente vigile l'attenzione, ed il quale affinerà di giorno in giorno la sua sensibilità per la *pronta* ricognizione e designazione del punto iperestesico, come d'altro canto l'esaminatore perfezionerà di giorno in giorno la sua tecnica delicatissima, per la più sicura manifestazione del fenomeno. Quegli che non è stato mai abituato all'esperimento e crede di poter

trovare quello che cerca (ammesso che sappia quello che deve cercare) pungendo a dritta e a manca il primo che gli capita fra mani, non si accorge forse d'essere troppo pretenzioso. Non incominci nemmeno se non ha molto tempo da dare nè grande pazienza da spendere, perchè queste ricerche non sono fatte per lui.

Non si scoraggi l'osservatore se dapprincipio, come è ben naturale, si troverà smarrito perchè non appena comincierà a intravvedere qualche fatto nuovo e sul malato troverà dipoi la controprova patente di quanto ha osservato nel sano, allora non gli verrà più meno la costanza tenace, onde alimentare la sua nascente curiosità scientifica.

*Esame della sensibilità termica.* — Siccome le prove per la sensibilità al calore sono ancora in corso, dirò per ora poche parole sulla sensibilità termica per il freddo, che presenta la linea iperestesica.

Tralascio di parlare dei diversi mezzi che ho tentati per saggiare questa come le altre sensibilità, e mi limito a dire come sono venuto sempre alla stessa conclusione, che cioè i mezzi in apparenza più semplici servono allo scopo pratico meglio dei più complicati. Già del resto lo aveva detto anche Oppenheim (1), parlando appunto dell'esame della sensibilità : « Die einfachsten Untersuchungsmethoden sind die besten ». Le temperature troppo basse non corrispondono allo scopo. Io ricorro volentieri ad una semplice matita, quantunque comprenda che il mezzo viene giudicato di una risibile semplicità e bene sappia che un piccolo frammento di grafite ingegnosamente applicato ad un istrumento all'uopo allestito, assumerebbe davanti gli occhi di qualcuno un aspetto più imponente e meno disdicevole alla serietà della scienza.

Uso le solite matite nere, non molto appuntite, o talora anche quelle colorate delle quali mi servo così, oltre che per trovare il punto iperestesico per il freddo, anche per segnarlo nel contempo sulla cute.

Avverto però, che se ne devono tenere parecchie a propria disposizione, perchè dopo pochi tocchi si riscaldano al contatto della pelle e quindi bisogna continuamente rinnovarle. Io sono anzi solito di tenerle durante l'esame in un bicchiere con un po' d'acqua, asciugandone poi rapidamente la punta prima di adoperarle. La prova è abbastanza facile, e consiglio a chi si vuole iniziare in queste ricerche, di ricorrere prima a questa che a quella collo spillo, facendo l'esperienza su sè stesso e poi sugli altri. L'osservatore prende adunque una matita, e si viene toccando leggermente colla punta della medesima, supponiamo sempre nel lato flessorio dell'antibraccio, discendendo p. es. in linea retta dall'alto al basso. Dopo pochi tocchi, che gli daranno una sensazione più o meno rilevabile di freddo, ne sentirà uno particolarmente freddo, quasi ghiacciato. Lo segni, prenda un'altra matita e a partire da un centimetro circa al di sopra di una linea virtuale, mentalmente tracciata attraverso l'antibraccio e passante per il punto già trovato, discenda coi soliti tocchi *molto avvicinati e superficiali* per un tratto di un centimetro o poco più finchè, ripetendo le serie ed insistendo se occorre più o meno a lungo e con lo stesso mezzo spesso rinnovato, finirà col trovare che quegli stessi contatti che gli davano una sensazione speciale e di freddo più intenso, saranno percepiti al medesimo livello del primo talchè potrà infine riunirne i segni

(1) Oppenheim. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, 1905, Erster Band, S. 52.

con una linea trasversale, che sarà possibile con egual metodo continuare sul lato estensorio dell'antibraccio, arrivando cosi al primitivo punto di partenza e tracciando un segmento circolare. Trovato questo, se a partire dal suo limite si ripete la serie dei tocchi verso l'alto o verso il basso, per una distanza che in media è di 10-12 millimetri ma che in realtà varia a seconda del volume dell'arto nella sede esplorata (e che è ad es. minore verso il polso) troverà l'altro segmento sopra o sottostante e così di seguito.

Anche qui si presenta come per la puntura la stessa causa di errore se il primo punto segnato è quello centrale del quadrato, anzichè quello disposto sopra una linea di primo ordine. Sempre però l'allinearsi di parecchi punti *di più squisita sensibilità*, renderà più verosimile l'ultima evenienza e meno la prima.

*Esame della sensibilità elettrica.* — Ho potuto constatare che l'iperestesia la quale, secondo me, sarebbe la caratteristica di queste linee, e che non è per certo tale da misurarsi coi comuni algesimetri, si rivela anche all'esame elettrico praticato specialmente coll'impiego della corrente faradica ed usando di elettrodi speciali, molto sottili ma non appuntiti, o foggiati a lama di coltello. La corrente deve essere leggerissima. Ora mi limito però ad un semplice accenno di questa ricerca, perchè intendo di darne in seguito notizie più dettagliate portando risultati più completi.

(*Continua*).

III.

LABORATORIO DI BATTERIOLOGIA E MICROGRAFIA
della Direzione di Sanità Pubblica

# Le ricerche della Commissione inglese sulla tubercolosi e la questione del rapporto della tubercolosi dell'uomo con quella dei bovini

per il dott. MAURO JATTA, aiuto.

Fino al 1901, non ostante che parecchi autori e specialmente Pütz, Sidney Martin, Smith, Frothingham, Dinwidde e altri, avessero già notato delle differenze culturali e patogenetiche tra il bacillo della tubercolosi umana e quello della tubercolosi bovina, il concetto della identità delle due tubercolosi non era stato in alcun modo messo in dubbio. Si deve a Roberto Koch se questo concetto fu fortemente scosso.

Lo stesso Koch, che nel 1882 colla scoperta del bacillo della tubercolosi aveva fatto crollare il dualismo fondato sullo studio anatomo-patologico, stabilendo l'identità della tisi perlacea con la tubercolosi dell'uomo, accettò più tardi, nel 1890 le idee del Maffucci, del Rivolta e di altri sulla diversità della tubercolosi degli uccelli da quella dei mammiferi, e finalmente nel 1901 affermò senz'altro nel Congresso di Londra, *che la tubercolosi umana è diversa dalla tubercolosi bovina e che la tubercolosi umana non può essere trasportata sui bovini.*

Ma oltre questa conclusione, che il Koch trasse direttamente dai risultati delle esperienze da lui fatte collo Schütz, un'altra ne formulò, e d'importanza anche maggiore, sulla trasmissibilità della tubercolosi bovina all'uomo, negandola o per lo meno ritenendola così rara come quella per ereditarietà.

Se la comunicazione del Koch fu accolta dai membri del Congresso di Londra col massimo interesse e se tutti gli oratori, che presero la parola su di essa, mostrarono la massima deferenza verso lo scienziato tedesco, nessuno d'altronde ne sostenne e accettò le idee.

Ma il voto contrario dato da quel Congresso alle conclusioni del Koch non impedì, che la grave questione sollevata dal batteriologo tedesco si diffondesse rapidamente nel mondo scientifico, aprendo una nuova via agli studi sulla tubercolosi. La questione se la tubercolosi bovina fosse oppur no identica a quella dell'uomo diventò in tal modo una questione fondamentale: e non solo di essa si occuparono con numerose ricerche quasi tutti i batteriologi, ma parecchi Stati europei, come la Germania, l'Inghilterra, la Svezia, la Danimarca e la Russia, nominarono delle Commissioni a cui affidarono lo studio dell'importante argomento. Anche in Italia il prof. Santoliquido, Direttore generale dell'Ufficio della Sanità, giustamente apprezzando l'alto interesse che tale questione ha per la scienza e per la pubblica igiene, dispose che nel Laboratorio di Batteriologia dipendente dal suo Ufficio fossero istituite delle ricerche sulla identità della tubercolosi dell'uomo e dei bovini, concedendo larghi mezzi per tali esperienze, che furono affidate al dott. Cosco e a me.

Dopo la pubblicazione dei lavori della Commissione tedesca e di quelli della Commissione inglese, ho creduto opportuno di ritornare sull'argomento, per mettere in relazione le ricerche italiane sulla tubercolosi con quelle delle sopra nominate Commissioni e per rivendicare ai fatti da noi osservati e alle nostre conclusioni quel posto che essi hanno nell'importante controversia sulla tubercolosi dei mammiferi.

Nel maggio 1903, prima ancora che fossero noti i risultati delle ricerche istituite dalla Commissione tedesca, pubblicammo col dott. Cosco una prima comunicazione delle nostre esperienze sotto il titolo « *Ricerche sperimentali sulla Identità della tubercolosi di origine umana e bovina.* Roma, 1903 ».

E mentre, dopo la comunicazione del Koch, quasi tutti gli autori che si occuparono dell'argomento (Sheridan Delepine, Karlinsky, v. Behring e scolari, Mazyck P. Ravenel, Arloing, De Jong, Thomassen, Kitt, Stenstrom e Svenson, Prettner, Wolff, Orth, Nocard, Schottelius ecc.), si dichiararono contrari all'opinione del Koch e riferirono esperimenti, in cui dimostrarono la trasmissibilità della tubercolosi umana ai bovini, noi invece, confermando i risultati ottenuti da Koch, nelle nostre esperienze arrivammo alla seguente conclusione (Vedi pag. 28): « la tubercolosi umana ricavata direttamente dallo sputo o da questo mediante il passaggio nella cavia, inoculata nella vitella

sotto la cute, o nella cavità dell'addome o della pleura, o non attecchisce affatto o produce solo alterazioni locali con tendenza alla guarigione ».

In queste nostre ricerche noi usammo come materiale di esperimento esclusivamente l'espettorato di uomini affetti da tubercolosi pulmonare; ma fin dall'inizio delle nostre indagini noi facemmo notare la necessità di estendere lo studio al materiale ricavato da altre localizzazioni della tubercolosi nell'uomo. Ed infatti, come conclusione a questa nostra comunicazione insistevamo sulla opportunità di tali indagini (Vedi pag. 30). « Una volta espletate queste ricerche preliminari noi crediamo opportuno di stabilire degli esperimenti su largo controllo riguardanti due questioni che sono della massima importanza e che finora nessuno ha trattato:

« 1° se tutte le razze bovine — e in diverse condizioni di vita — si comportano nello stesso modo verso la tubercolosi di origine umana;

« 2° se il materiale tubercolare umano ricavato da diverse localizzazioni (sputi di diversi individui e in stadi diversi della malattia, tubercolosi addominale, tubercolosi del collo, ecc.) si comporti tutto nello stesso modo verso i bovini ».

E in questa nostra prima comunicazione facemmo inoltre notare:

1° che la tubercolosi bovina come l'umana non attecchiva sulle galline;

2° che la tubercolosi umana inoculata sotto la cute, nella cavità dell'addome e della pleura non produceva tubercolosi diffusa nei conigli, come faceva la tubercolosi bovina;

3° che la tubercolosi umana non attecchiva sui gatti, come la tubercolosi bovina;

4° che le due tubercolosi si comportavano diversamente verso i maiali, gli agnelli e altri animali.

Nel luglio 1903 il Kossel riferì sommariamente alla Società medica di Berlino sui lavori compiuti da lui, Weber ed Heuss nel Laboratorio batteriologico dell'Ufficio di Sanità tedesco; ma i risultati di queste ricerche furono pubblicati nel 1904 e rappresentano, senza alcun dubbio un notevole progresso della questione. Gli autori tedeschi, avendo esteso le loro indagini su stipiti della tubercolosi umana provenienti da diverse localizzazioni di questa malattia nell'uomo, se da una parte confermarono i fatti assodati dal Koch, dall'altra isolarono dall'uomo alcuni germi tubercolari capaci d'infettare i bovini.

Gli autori tedeschi infatti sperimentarono su 39 culture di tubercolosi di origine umana (23 di adulti e 16 di bambini). Le inoculazioni nei bovini dettero i seguenti risultati: 19 culture non produssero la più piccola manifestazione morbosa; 9 provocarono minimi focolai incapsulati nel punto dell'inoculazione; 7 diedero luogo a fenomeni locali più intensi senza però che il

processo tendesse a diffondersi; e finalmente 4 culture provenienti da bambini, delle quali 2 isolate da infermi di tubercolosi primaria dell'intestino e 2 da tubercolosi miliare produssero una tubercolosi generalizzata.

Conformemente ai risultati da noi ottenuti, nemmeno al Kossel, Weber e Heuss riuscì di *infettare i bovini con nessuna delle culture isolate dall'espettorato di adulti affetti da tubercolosi pulmonare.* Nè poterono con dette culture produrre nei conigli un'infezione tubercolare diffusa.

Noi intanto continuavamo le nostre ricerche, allargando il campo degli esperimenti, e nel maggio 1905 pubblicammo il nostro studio completo sotto il titolo: « Ricerche sperimentali sulla tubercolosi dell'uomo e dei bovini. Roma, 1905 ».

Inoculammo numerosi vitelli di 4-6 mesi per diverse vie (sotto la cute, nell'addome, nella pleura, nella trachea, nella cornea, per inalazione, per ingestione) con bacilli tubercolari ricavati da circa 100 espettorati di individui affetti da tubercolosi polmonare: ed arrivammo alle seguenti conclusioni:

« Tutti questi fatti concorrono a farci ritenere, che il materiale tubercolare di origine umana, ricavato dall'espettorato di individui affetti da tubercolosi pulmonare, anche inoculato in grandi quantità nei bovini, o non attecchisce o produce solo alterazioni locali nel punto d'inoculazione, che restano sempre circoscritte, fino a scomparire del tutto ».

Gli stessi risultati ottenemmo, usando vitelli di razze diverse e in diverse condizioni di vita.

Stabilimmo inoltre diverse serie di ricerche di passaggio collo stipite tubercolare di origine umana attraverso il corpo di diversi animali (cavie, conigli, maiali e bovini) e non potemmo in nessun esperimento notare una elevazione della patogenicità del bacillo di origine umana per i bovini. In opposizione a quanto affermavano di avere osservato diversi autori (Ravenel, v. Behring, Arloing, Karlinski, de Jong ecc.), noi traemmo le seguenti conclusioni:

« Da queste esperienze risulta, che il bacillo tubercolare dell'espettorato di uomini affetti da tubercolosi pulmonare non è capace di determinare per inoculazione sottocutanea nei bovini alterazioni diffuse, come quelle che produce il bacillo della tisi perlacea, nemmeno quando è passato per 20 volte di seguito attraverso la cavia, per 8 di seguito, nel corso di circa un anno e mezzo, attraverso il porco, per 6 volte attraverso il porco, e una volta attraverso il coniglio, o quando è preso da una lesione locale di una vitella, a cui era stato inoculato due mesi prima ».

Quasi contemporaneamente a queste nostre ricerche, pubblicò la Commissione tedesca un secondo lavoro sulla stessa questione. Essa studiò nuovi stipiti di bacilli tubercolari di origine umana e ne trovò altri due che erano capaci di produrre nei bovini una tubercolosi diffusa; ma anche questi provenivano da bambini affetti da tubercolosi addominale.

Nemmeno gli autori tedeschi poterono in queste loro ricerche osservare una trasformazione del bacillo umano in quello bovino, mediante il passaggio nei conigli, nelle capre e nei vitelli.

La Commissione tedesca ritenne l'esistenza di due tipi di bacilli nella tubercolosi dei mammiferi: il tipo bovino ed il tipo umano.

Nell'uomo trovarono quasi costantemente il tipo umano: il tipo bovino lo trovarono solo nei bambini al disotto di 7 anni ed esclusivamente in alcune forme tubercolari di origine intestinale e nelle glandole mesenteriche.

Nel laboratorio dell'Ufficio tedesco imperiale d'igiene le ricerche sulla tubercolosi sono state continuate senza interruzioni e il grave problema è stato trattato da tutti i lati con larghezza di mezzi. Ma se colle ulteriori indagini la Commissione tedesca aumentò sempre il numero dei reperti del bacillo bovino nell'uomo, essa sempre più confermò il fatto, che il bacillo bovino si può trovare nell'uomo ma solo nell'età infantile e in quelle forme di tubercolosi che possono senza alcun dubbio essere attribuite ad infezione per la via gastro-enterica. In 67 casi di tubercolosi nell'uomo, scelti dagli autori della Commissione tedesca tra quelli che per la localizzazione del processo tubercolare destavano maggiormente il sospetto potersi attribuire al bacillo bovino, in 56 si trovò il bacillo del tipo umano, in 9 il bacillo del tipo bovino e in 2 entrambi i tipi.

Le ricerche pubblicate fino ad oggi dalla Commissine tedesca hanno confermato il fatto, che negli espettorati degli uomini affetti da tubercolosi polmonare non si trova mai il bacillo del tipo bovino, ma sempre quello del tipo umano.

Dallo studio della Commissione tedesca sulla tubercolosi, il Weber ha formulato delle conclusioni, tra le quali vi sono le seguenti:

1. La tubercolosi dei bovini è prodotta dai bacilli del tipo bovino.
2. Come sorgente d'infezione per i bovini hanno quasi esclusivamente importanza i bovini infetti.
3. L'uomo tubercoloso rappresenta per i bovini un pericolo solo nei rari casi in cui elimina il bacillo del tipo bovino.
4. Nell'uomo si trova per lo più il bacillo del tipo umano.
5. Nell'uomo l'infezione avviene in prima linea da uomo a uomo.
6. L'uomo è anche capace d'infettarsi col bacillo di origine bovina.
7. L'uso del latte e delle carni di bovini tubercolosi non è del tutto innocuo per l'uomo, specialmente nell'età infantile.

L'esclusivismo della teoria di Koch sulla trasmissibilità della tubercolosi dei bovini all'uomo veniva così ad essere dimostrato erroneo dagli stessi seguaci suoi, e proprio da quelli che lavorarono sopra un piano di ricerche stabilito in gran parte dallo stesso Koch. Ma il fatto da essi sicuramente dimostrato, che in alcune forme di tubercolosi nell'uomo, che con ogni pro-

babilità potevano essere attribuite ad infezioni con latte di vacca contenente bacilli tubercolari, si mise in evidenza un bacillo capace di infettare i bovini, rappresenta la migliore dimostrazione, che la tubercolosi umana e quella bovina sono prodotte da due bacilli differenti e che la tubercolosi bovina solo di rado rappresenta la causa dell' infezione nell' uomo.

Ma ciò non ostante molti ricercatori, come v. Behring e i suoi scolari, de Jong e quasi tutti gli autori francesi continuarono a ritenere l'identità delle due tubercolosi. E siccome nessuno potè negare il modo differente di comportarsi dei due bacilli verso i bovini, così considerarono questa differenza non come dovuta all'esistenza di due tipi diversi: ma come l'espressione dell'adattamento dello stesso microrganismo alle diverse specie di animali.

La questione era in questi termini, quando comparvero nel 1907 le ricerche della Commissione inglese sulla tubercolosi. Questa Commissione era composta da M. Foster, G. Sims Woodhead, Sidney Martin, J. M. Fadyean, R. Boyce. La pubblicazione consta di 4 volumi in grosso formato di 2400 pagine con numerose tabelle e figure.

Siccome da molti, che non hanno letto queste ricerche inglesi nel loro originale, ma si sono contentati delle recensioni riportate dai giornali scientifici e politici, si ritiene che i risultati ottenuti dalla Commissione inglese sono contrari alla dottrina di Koch e ai fatti assodati da lui e da quelli che ne dividono le idee, così credo opportuno dare qui un largo riassunto di queste ricerche, che tanto interesse hanno sollevato nel mondo scientifico.

***

A. *Ricerche sugli animali con bacilli della tubercolosi bovina.* — Gli autori inglesi hanno sperimentato su 21 stipiti isolati da organi tubercolari di bovini. Inocularono le culture pure nella quantità di 5 ctgm. sotto la cute a 36 bovini che ammalarono tutti senza eccezione di tubercolosi generalizzata: e 33 di essi morirono spontaneamente in 14-47 giorni. Mostrarono parimenti tubercolosi diffusa 4 vitelli inoculati con 25 mg., 12,5 mg. e 5 mg. e 12 vitelli inoculati con 10 mg. di cultura pura. Anche con un cinquantesimo di milligrammo di cultura pura riuscirono gli autori a produrre nei bovini una infezione tubercolare generalizzata.

Tutti i vitelli (22) alimentati con latte contenente bacilli tubercolari di origine bovina ammalarono di tubercolosi, anche se l'alimentazione fu praticata una sola volta. Bastò un milligrammo di cultura pura per riprodurre la infezione mediante l'alimentazione.

B. *Ricerche di animali con stipiti tubercolari di origine umana.* — La Commissione inglese ricavò il materiale di studio da 60 casi di tubercolosi

nell'uomo. Essa comincia col fare osservare (pag. 14 della Parte I del suo Rapporto):

« I nostri risultati ci hanno portato a dividere questi casi in due gruppi, che si distinguevano l'uno dall'altro molto chiaramente per le proprietà e i caratteri del bacillo trovato in ciascun gruppo. Quasi tutti i casi si lasciarono facilmente riferire all'uno o all'altro gruppo e tutti quelli appartenenti allo stesso gruppo si accordarono nella maggior parte dei caratteri corrispondenti ad esso ».

Gli autori inglesi quindi dividono i casi della tubercolosi umana in un gruppo I e in un gruppo II, a cui più tardi aggiunsero un gruppo III, al quale ascrissero pochi stipiti, che non poterono essere classificati in nessuno dei primi due gruppi.

Gruppo I. — Il virus di questo gruppo fu ottenuto in 3 casi dalla tubercolosi di glandole cervicali asportate mediante operazione, 10 casi da lesioni di tubercolosi addominale primaria nei bambini e in un caso dalle glandole mesenteriche di una vacca alimentata per 209 giorni colla miscela di sputi di diversi ammalati. Quindi su 60 casi esaminati il bacillo del gruppo I fu trovato 14 volte.

Dalle numerose esperienze di inoculazione di questo materiale sui bovini e sugli altri animali, gli autori tirano la seguente conclusione:

« L'azione degli stipiti del gruppo I è assolutamente identica con quella dei bacilli della tubercolosi bovina. Noi non abbiamo potuto in alcun modo mettere in rilievo differenze essenziali tra gli uni e gli altri: entrambi erano egualmente virulenti, cioè egualmente atti a produrre la tubercolosi nei bovini e negli altri animali ».

Gruppo II. — Diversamente si comportarono gli stipiti del gruppo II, che comprese un numero di casi di gran lunga maggiore, 40 sui 60 esaminati.

Il virus di questo gruppo fu ottenuto dalle glandole mesenteriche (8 casi), dai pulmoni e dalle ghiandole bronchiali in casi di tubercolosi pulmonare (12 casi), dallo sputo (2 casi), dalla tubercolosi dei reni (1 caso), dalla tubercolosi del testicolo (1 caso), dalle glandole cervicali (6 casi), dalle ossa e dalle articolazioni (9 casi), dalla tubercolosi miliare (1 caso).

Al contrario degli stipiti del gruppo I, il materiale appartenente a questo gruppo II non produsse mai nei bovini una tubercolosi generalizzata mediante l'inoculazione sottocutanea di culture anche nella dose di 50 milligrammi e più (fino a 3 grammi!). Gli animali uccisi per lo più dopo 90 giorni, mostrarono solo alterazioni locali nel luogo d'innesto, o nelle glandole viciniori, o piccoli e rari noduli negli organi interni in fase regressiva.

In base a questi risultati gli autori inglesi vengono alla seguente conclusione:

« È chiaro che il bacillo dei casi che formano il gruppo II differisce net-

tamente e chiaramente (« sharply and clearly ») dal bacillo dei casi formanti il gruppo I, per il fatto che anche in grandi quantità (50 mg. di cultura) non produce nei bovini tubercolosi diffusa e progressiva, mentre che il gruppo I la produce sempre con tale dose ed anche con dosi molto più piccole ».

La Commissione inglese istituì inoltre due serie di ricerche coll'alimentazione dei bovini con materiale tubercolare proveniente dall'uomo.

In una prima serie furono alimentate due vacche con sputi contenenti bacilli tubercolari, appartenenti a diversi malati: una per 209 e l'altra per 303 giorni: contemporaneamente furono cogli stessi sputi alimentati due maiali: uno per 159 e l'altro per 236 giorni. Non mostrarono alterazioni degne di nota nè la vacca alimentata per 303 giorni, nè i due maiali. La vacca invece alimentata per 209 giorni mostrò focolai calcari caseosi nelle glandole mesenteriche e portali e un tumore piatto impiantato sulla pleura. Da questa vacca fu isolato uno degli stipiti appartenenti al gruppo I.

In una seconda serie di esperimenti furono alimentati 4 vitelli con sputi contenenti bacilli tubercolari: un vitello ingerì detti sputi per 81 giorni nella quantità complessiva di circa 20 litri, gli altri 3 vitelli per 120 giorni nella quantità complessiva di circa 30 litri per ognuno. Non ostante la grande quantità di sputi ingeriti, tutti questi vitelli mostrarono solo alterazioni calcari limitate e in fase regressiva nelle glandole mesenteriche e faringee.

*Differenze culturali.* — Gli autori inglesi, confermando quanto avevano osservato la Commissione tedesca ed altri ricercatori, hanno anche constatato differenze morfologiche e culturali tra i bacilli della tubercolosi bovina e quelli umani del gruppo I da una parte e i bacilli umani del gruppo II dall'altra. I bacilli umani del gruppo I si comportarono sotto ogni rapporto identicamente ai bacilli della tubercolosi bovina (disgonici): i bacilli umani del gruppo II invece si comportarono diversamente da quelli del gruppo I e dai bacilli di origine bovina (eugonici). E quantunque Eastwood, a cui la Commissione inglese affidò questo studio morfologico e culturale, sostenga (Parte II, Appendice, vol IV), che queste diversità culturali non possono valere per dividere i bacilli della tubercolosi dei mammiferi in due tipi, la Commissione a pag. 29 del suo Rapporto afferma: « Resta fermo il fatto, che il bacillo del gruppo II, l'agente più comune della tubercolosi nell'uomo, non si differenzia dal bacillo del gruppo I e da quello della tubercolosi bovina solamente per il fatto che esso è molto meno virulento, ma anche per il modo come entrambi crescono rispettivamente sui terreni nutritivi artificiali. La differenza di virulenza viene confermata dalla differenza nei caratteri culturali. *Gli agenti sono diversi e agiscono in modo diverso. In riguardo a questa duplice differenza parrebbe impossibile di ritenere che la tubercolosi umana del gruppo II sia la stessa della tubercolosi bovina* ».

Gruppo III. — Dopo aver constatato questa netta divisione tra il gruppo I e il gruppo II che parlerebbe a favore dell'opinione di Koch e dei suoi seguaci, che la tubercolosi umana e quella bovina siano prodotte da due bacilli differenti tra di loro, la Commissione inglese si pone il quesito se le differenti proprietà dei due gruppi fossero stabili o instabili. È chiaro, che ove si potesse dimostrare la trasformazione dei bacilli appartenenti al gruppo I in quelli del gruppo II e viceversa, si avrebbe un elemento di grande importanza per negare l'esistenza dei due tipi di bacilli tubercolari: il tipo umano e il tipo bovino.

Ora mentre ai ricercatori inglesi di regola non è mai riuscito, sia mediante i passaggi negli animali, sia mediante le successive culture su terreni artificiali, di trasformare i caratteri culturali e la virulenza dei bacilli tubercolari appartenenti al gruppo I e al gruppo II, pur non di meno essi si pronunziano favorevoli alla « instabilità » dei due gruppi: e ciò solamente per aver osservato 5 stipiti, che formano il gruppo III, che o per l'essere coltivati sui terreni artificiali o per l'essere passati attraverso gli animali si trasformarono da bacilli di un gruppo in quelli di un altro.

Siccome forma questo un punto importante della questione, in cui la Commissione inglese viene a risultati che a prima vista potrebbero parere contrari a quelli ottenuti da noi sulle ricerche di passaggio dello stipite umano attraverso diversi animali, così riferirò con qualche dettaglio le esperienze su cui gli autori inglesi fondano il loro giudizio su questo importantissimo argomento.

Al gruppo III riferisce la Commissione inglese 5 stipiti. Due di questi stipiti (H. 53 D.H e H. 49 TC) provenivano uno da un caso di lupus nell'uomo e l'altro da una glandola mesenterica di un giovane di 18 anni. Essi appartenevano al gruppo I per i loro caratteri culturali e per la loro virulenza, quantunque fin dal principio non fossero così virulenti come gli altri stipiti dello stesso gruppo. Uno di questi stipiti nelle successive ricerche fece riconoscere una diminuzione di virulenza per i bovini: e l'altro dopo un più lungo tempo di trapianti sul siero era divenuto quasi avirulento.

Veramente gli autori non parlano qui di una trasformazione del bacillo del gruppo I in bacillo del gruppo II, ma di una « instabilità » di questi due stipiti.

A questo stesso gruppo III la Commissione inglese riferisce inoltre 3 stipiti, che mediante i passaggi negli animali si trasformarono da bacilli del gruppo II (tipo umano) in bacilli del gruppo I (tipo bovino).

Con uno di questi stipiti (H. 16 IH) proveniente dalla membrana sinoviale dell'articolazione del ginocchio di un uomo di 38 anni, furono stabilite 3 serie di ricerche di passaggio attraverso i bovini. In una di queste si adoperò una cultura pura come punto di partenza e non si ebbe nessuna tra-

sformazione del bacillo inoculato. Nelle altre due serie di esperienze il punto di partenza fu un'emulsione della membrana sinoviale: in una di queste non si ebbe nessun'alterazione nella virulenza del bacillo: nell'altra invece dopo parecchi passaggi (5°, 6°p assaggio) si ebbe nei vitelli la comparsa ditubercolosi generalizzata e si isolò una cultura di bacillo appartenente al gruppo I.

Di un secondo stipite H. 13 « A. D » si adoperarono come materiale di partenza per le ricerche di passaggio le emulsioni di glandole bronchiali e della milza di un bambino di 4 anni morto di tubercolosi miliare. Due vitelli inoculati con questo materiale mostrarono scarse lesioni locali. Da uno di questi vitelli fu inoculata l'emulsione delle glandole inguinali a un altro vitello, in cui dopo 90 giorni fu trovata solamente un'alterazione calcare al luogo dell'innesto. L'emulsione delle parti alterate dell'altro vitello servì all'inoculazione di tre serie di cavie. In seguito a queste tre serie di passaggi attraverso le cavie, le emulsioni degli organi infetti delle cavie produsse una tubercolosi generalizzata grave in un vitello. Si tratterebbe in questo caso di una trasformazione del tipo umano in tipo bovino nel corpo della cavia!

Il terzo stipite H. 17 « Sp. B » fu ricavato dalle glandole mesenteriche di uno dei quattro vitelli alimentati con sputo umano. Si adoperarono come materiale di partenza le emulsioni delle glandole mesenteriche dei 4 vitelli.

In tre serie di passaggi attraverso i vitelli, le cavie e le capre conservarono gli stipiti, le proprietà originarie e dettero culture del gruppo II. Nella quarta serie di esperimenti furono fatti dapprincipio due passaggi attraverso la cavia, in seguito fu inoculato un vitello, di nuovo una cavia e da questa, sempre con emulsione di organi infetti, un vitello e un coniglio nelle vene e un secondo coniglio nel peritoneo. Contemporaneamente fu coltivata dalla cavia una cultura che appartenne al gruppo II (tipo umano). Entrambi i conigli mostrarono dopo 77 giorni alterazioni insignificanti: il vitello invece, ucciso dopo 88 giorni in buono stato di nutrizione, offrì il seguente reperto: nei polmoni noduli nettamente limitati, caseosi o caseosi-fibrosi, formazione di cavità in alcuni punti, formazioni tubercolari più piccole nelle glandole toraciche, più grosse in quelle bronchiali, concrementi calcari nelle glandole peribronchiali, tubercolosi dell'iride e della coroide. Un vitello inoculato nelle vene con emulsione di glandole toraciche di questo animale morì dopo 18 giorni con tubercolosi generalizzata, e parimenti due conigli inoculati colla medesima emulsione. Altri animali di passaggio morirono in breve tempo e le culture isolate appartennero al gruppo I.

A proposito intanto della possibilità di trasformazione di un bacillo del gruppo II (tipo umano) in quello del gruppo I (tipo bovino) mediante i passaggi negli animali, bisogna tener presente un fatto assodato dalla Commissione inglese e che non può se non avere una grande importanza sul valore da dare ai risultati da essa ottenuti.

A pagina 33 del Rapporto la Commissione inglese scrive: « Noi abbiamo ripetuto questi esperimenti di passaggio, facendo uso di due dei tre casi (gruppo III) descritti di sopra e di quattro casi del gruppo II, ma cominciando con una cultura e non con l'emulsione di organi. Il risultato fu in tutti questi casi negativo: ma in nessuno di questi potè l'esperimento, per una ragione o per l'altra, come può vedersi dai dettagli dati nell'appendice, essere considerato perfettamente parallelo ai tre esperimenti in questione ».

E parimenti risultati negativi ebbero gli autori inglesi, facendo successivi passaggi nei conigli con diversi stipiti del gruppo II e anche con uno stipite del gruppo III (H. 61 « I H »).

*
* *

Attenendomi scrupolosamente ed obbiettivamente alle ricerche eseguite dalla Commissione inglese ed ai risultati da essa ottenuti, esaminerò brevemente, se sugli autori inglesi sono riusciti effettivamente a dimostrare, dati di fatto sicuri, la trasformazione di un bacillo tubercolare di un gruppo in quello di un altro mediante il passaggio attraverso il corpo degli animali.

La stessa Commissione inglese non si nasconde le molte difficoltà che s'incontrano in tali ricerche: e infatti a pagina 35 del Rapporto afferma che le ricerche di passaggio negli animali cogli stipiti tubercolari rappresentano un terreno pieno di « *trabocchetti sotto forma di possibili errori* ». E senza alcun dubbio il maggior pericolo è dato dal fatto che si deve dimostrare la trasformazione del bacillo del tipo umano in bacillo del tipo bovino, passandolo attraverso il bue, che ammala spontaneamente e frequentemente di tubercolosi dovuta a questo tipo di bacillo. E questo pericolo è reso ancora maggiore dal tempo più o meno lungo con cui si sviluppa la tubercolosi sperimentale.

Ad eliminare le molteplici cause di errore e per non cadere in qualcuno dei trabocchetti, è indispensabile in questo genere di ricerche di assodare i fatti su largo controllo e di basare il proprio giudizio su risultati sicuramente dimostrati e costanti. Ci offrono le ricerche inglesi sulla trasformazione di uno stipite tipo umano in uno stipite tipo bovino la completa garenzia che cause accidentali non abbiano potuto influire su alcuni risultati ottenuti? A me sembra di no.

La Commissione inglese, fra tutti gli stipiti del gruppo II da essa esaminati, ha potuto notare una trasformazione in bacilli virulenti per i bovini solamente in 3 stipiti. Dalle sue stesse ricerche si deve quindi desumere, che la trasformazione di un bacillo tipo umano in quello tipo bovino mediante i passaggi attraversc gli animali non rappresenta la regola, ma solo un fatto eccezionale.

A rendere poi meno sicuri e meno attendibili i risultati ottenuti in questo senso dalla Commissione inglese, sta il fatto da essa stessa assodato su

largo numero di esperimenti, che la trasformazione di stipiti non virulenti per i bovini in stipiti virulenti per questi animali, mediante i passaggi, riuscì solamente se si usò come materiale infettante originario l'emulsione di organi ammalati e se da un animale a un altro fu sempre inoculato emulsioni di organi. *Tutte le ricerche per produrre una trasformazione degli stipiti non riuscirono se il punto di partenza per i passaggi fu una cultura pura ben caratterizzata del tipo umano.*

Eppure a nessuno sfuggirà l' importanza in questo genere di ricerche di stabilire con ogni sicurezza la natura dello stipite da cui si parte.

Resta poi inesplicabile il fatto messo in rilievo dai ricercatori inglesi, che collo stesso stipite isolato in cultura pura e passato attraverso i bovini non si ebbe alcuna trasformazione e che questa potè osservarsi solo nel caso si partì dall'emulsione degli organi infetti. E se gli esperimenti nelle due serie di ricerche non furono perfettamente paralleli, non si comprende la ragione per cui gli autori inglesi, se ebbero il dubbio che ciò potesse influire sui risultati differenti ottenuti, non abbiano stabilito esperimenti perfettamente paralleli colle culture pure e coll'emulsione di organi dello stesso stipite.

Nè i risultati ottenuti partendo dall'emulsione degli organi infetti con i tre stipiti più sopra mentovati furono costanti e uniformi. Infatti nelle ricerche collo stipite H. 16 « I H » si ebbero 2 risultati negativi e 1 positivo: in quelle collo stipite H. 13 « A D » si ebbe un risultato negativo e uno positivo: ed in questo risultato positivo non si può parlare di un adattamento del bacillo umano al corpo dei bovini, perchè la trasformazione dello stipite si ebbe mediante il passaggio attraverso la cavia, ciò che finora non è stato osservato da nessuno. Finalmente nelle ricerche collo stipite H. 17 « Sp. B » si ebbero 3 risultati negativi e uno positivo: e a proposito di questo risultato positivo merita di essere notato il fatto veramente strano, che lo stesso materiale infettò un vitello, mentre non produsse alcuna alterazione in due conigli inoculati contemperaneamente uno nelle vene e l'altro nella cavità addominale.

Se a questi risultati negativi si aggiungono tutti quelli ottenuti colle culture pure, si arriva alla conclusione che i risultati positivi ottenuti dalla Commissione inglese nelle esperienze di passaggio sono di gran lunga inferiori di numero ai negativi e che rappresentano solo l'eccezione.

Nè questi pochi risultati positivi furono tali, come abbiamo visto, da potersi considerare come sicuramente dimostrati ed esenti da obbiezioni.

Per tutte queste ragioni a me sembra che le ricerche della Commissione inglese, più che una prova della possibilità che uno stipite tubercolare si trasformi in un altro mediante i passaggi negli animali, rappresentino una conferma del fatto assodato da noi, dalla Commissione tedesca e da altri,

che questi passaggi non esercitano nessuna influenza sui caratteri originari degli stipiti tubercolari.

La questione quindi sollevata da parecchi autori dell'adattamento del bacillo tubercolare alle diverse specie di animali, resta anche dopo le ricerche della Commissione inglese, un'ipotesi, a sostegno della quale i ricercatori inglesi non hanno saputo aggiungere nessun dato di fatto sicuramente dimostrato, aumentando invece sensibilmente gli esperimenti che parlano contro di essa.

E la stessa Commissione inglese sentì tanto la insufficienza dei risultati ottenuti in questo senso, che non parlò di una trasformazione di uno stipite tubercolare in un altro, ma solo di una instabilità (« instability ») dei due stipiti: nè formulò, come avrebbe dovuto, un giudizio definitivo sull'identità dei due stipiti della tubercolosi dei mammiferi.

***

I fatti messi in evidenza dalla Commissione inglese nei suoi studi sulla tubercolosi, eseguiti con larghezza di mezzi veramente meravigliosi possono essere riepilogati nelle seguenti conclusioni:

1. Nell'uomo esistono due gruppi di tubercolosi: uno meno frequente, è prodotto da un bacillo simile per i caratteri culturali e patogenetici al bacillo che produce la tubercolosi nei bovini: l'altro più frequente, quello che comunemente si trova nell'uomo, è prodotto da un bacillo diverso dal bacillo di origine bovina e incapace di produrre nel bue una infezione tubercolare.

2. Nello sputo degli uomini affetti da tubercolosi polmonare non fu mai isolato il bacillo tubercolare avente i caratteri di quello bovino; ma solo il bacillo tipo umano.

3. Il bacillo avente i caratteri del bacillo bovino si trovò esclusivamente in casi di tubercolosi delle glandole cervicali e di tubercolosi primaria addominale dei bambini.

4. In vari casi e solo in pochi stipiti (gruppo III) i caratteri di questi due stipiti si mostrarono instabili.

5. Il bacillo bovino si comportò diversamente da quello umano anche verso i maiali, i conigli, le capre e altri animali, in cui mostrò una maggiore virulenza.

***

I fatti quindi messi in rilievo dalla Commissione inglese nelle sue ricerche, interpretati nel loro vero significato, rappresentano una conferma delle idee di Koch e dei suoi seguaci. Ed io rilevo con vero compiacimento, che queste ricerche della Commissione inglese, come quelle della Commissione tedesca,

confermano pienamente il fatto dal dottor Cosco e da me constatato negli esperimenti istituiti nel Laboratorio batteriologico della Sanità, che col bacillo tubercolare ricavato dallo sputo di uomini affetti da tubercolosi pulmonare non è possibile produrre nel bue un'infezione generalizzata.

I risultati quindi ottenuti in questo senso dagli autori inglesi giustificano pienamente quello che noi scrivevamo fin dal 1905:

« Contro il concetto unitario resta invece il fatto, assodato dai nostri esperimenti , che il materiale tubercolare ricavato dagli espettorati di uomini affetti da tubercolosi pulmonare non è capace, inoculandolo per diverse vie, di produrre nei bovini lesioni diffuse, simili a quelle che produce il virus della tisi perlacea.

« E se parecchi autori affermano di avere constatato il contrario, noi siamo convinti, che, ispirandosi ai medesimi criteri di giudizio e seguendo i medesimi metodi di ricerca, senza preconcetti e senza la ferma volontà di volere dimostrare ad ogni costo la trasmissibilità della tubercolosi umana ai bovini, le discrepanze dei risultati, se non del tutto eliminate, saranno ridotte a quelle proporzioni che sono giustificate dall'esperimento stesso. E nello stesso tempo abbiamo piena fiducia, che trascorsi questi primi tempi di discussioni e di passioni, non tarderanno tutti gli autori a trovarsi d'accordo nell'ammettere, *come dato di fatto sicuramente dimostrato, che la tubercolosi umana solo in linea eccezionale è trasmissibile ai bovini* ».

***

Per ciò che riguarda la trasmissibilità della tubercolosi bovina all'uomo, la Commissione inglese dai fatti assodati nelle sue ricerche, tira una conclusione giusta, ma unilaterale. Essa afferma, che senza alcun dubbio in un certo numero di casi la tubercolosi che si manifesta nell'uomo è prodotta dalla introduzione nell'organismo umano, specialmente nell'età infantile, del bacillo della tubercolosi bovina: nè può essere messo in dubbio che nella maggioranza di questi casi il bacillo bovino fu introdotto col latte di vacca.

« Il latte di vacca — scrive la Commissione inglese nel suo rapporto — è sicuramente una causa di tubercolosi e di una tubercolosi mortale nell'uomo ».

Alla medesima conclusione arrivò anche la Commissione tedesca. Ed io non credo che innanzi alla dimostrazione del bacillo tipo bovino in alcune forme di tubercolosi primaria addominale dei bambini, che con ogni probabilità sono di origine alimentare, possa più mettersi in dubbio 1° che l'uomo sia infettato col bacillo tipo bovino e 2° che il latte di vacca contenente bacilli tubercolari bovini rappresenti un pericolo per l'uomo, specialmente nell'età infantile.

Ma se la Commissione inglese accettò in questi casi l'opinione di Koch, *che la proprietà dei bacilli trovati nelle lesioni tubercolari permettono di esprimere un giudizio sulla sorgente d'infezione,* non avrebbe dovuto esitare a ritenere

anche, che nei casi in cui nell'uomo si trova il bacillo del tipo umano, la infezione avvenne da uomo a uomo e che quindi in questi casi il contagio non fu dovuto al latte di vacca contenente bacilli tubercolari del tipo bovino. Ma i ricercatori inglesi, dando soverchio valore alle scarse e malsicure esperienze da cui risulterebbe l'instabilità dei due stipiti, lasciano in sospeso questa parte importantissima della questione e si contentano solo di affermare, che la tubercolosi bovina può essere causa di tubercolosi nell'uomo.

Eppure la questione sui rapporti tra la tubercolosi umana e bovina deve essere mantenuta nei termini in cui sette anni fa fu messa da Koch nella sua comunicazione al Congresso di Londra. Nella diffusione della tubercolosi nell'uomo quanta parte ha la tubercolosi bovina? Questo è il vero problema, che interessa la igiene pubblica e la cui soluzione può avere un'influenza decisiva nella scelta della via che si deve seguire per combattere la tubercolosi nell'uomo.

Se oggi non si può negare, come fece il Koch, la trasmissibilità della tubercolosi bovina all'uomo, pur non di meno risulta anche dalle ricerche della Commissione inglese, che il bacillo del tipo umano è l'agente più comune della tubercolosi nell'uomo e ad esso si devono le forme polmonari che rappresentano le manifestazioni più frequenti e quasi abituali della tubercolosi umana.

Gli autori della Commissione inglese, come quelli della Commissione tedesca, hanno trovato il bacillo del tipo bovino nell'uomo specialmente nelle forme di tubercolosi addominale primaria dei bambini.

Per ragioni indipendenti dalla nostra volontà, noi non abbiamo potuto, come avevamo stabilito nel nostro piano di ricerche fin dal 1903, ricercare se anche in Italia vi fossero delle forme di tubercolosi dovute al bacillo tipo bovino e se esse fossero oppur no frequenti. Ma in attesa che questi dati importanti vengano raccolti anche nel nostro paese, si può affermare che anche in Italia il bacillo del tipo umano è l'agente più comune della tubercolosi nell'uomo.

Le ricerche quindi della Commissione inglese, come quelle della Commissione tedesca, e quelle istituite da noi confermano l'opinione di Koch, che l'infezione tubercolare dell'uomo avvenga di regola da uomo a uomo.

Ed anche dopo la pubblicazione delle ricerche della Commissione inglese. noi possiamo con poche modificazioni mantenere le conclusioni da noi formulate nel 1905 sui rapporti tra la tubercolosi dei bovini e dell'uomo.

« Da essi (dai risultati delle nostre esperienze) ci sentiamo autorizzati ad affermare, che l'espettorato degli uomini affetti da tubercolosi pulmonare non è capace d'infettare i bovini di tubercolosi.

« Siccome l'espettorato dovrebbe rappresentare la sorgente quasi esclusiva di contagio per il bestiame da parte dell'uomo, così, quale logica conseguenza,

bisogna pur ritenere, che la tubercolosi nei bovini si propaghi da animale ad animale, senza l'intervento dell'uomo tubercolotico.

« Abbiamo già fatto osservare come questo fatto possa rappresentare una prova sufficiente per ammettere che anche nella nostra specie il contagio avvenga da uomo a uomo, senza alcun intervento dei bovini infetti. E difatti poichè non è dimostrato che il bacillo bovino passando attraverso l'organismo umano perda la sua originaria patogenicità per il bue, anzi molti fatti farebbero ritenere il contrario, non si può ammettere, che l'uomo venga infettato dal virus bovino, quando poi il bacillo isolato dall'uomo stesso non riesca a produrre nel bue una tubercolosi generalizzata, come quella che in questo animale determina il bacillo della tisi perlacea ».

L'opinione che i bacilli tubercolari del tipo umano rappresentino la trasformazione del bacillo del tipo bovino, se questo per lungo tempo restò esposto all'influenza dell'organismo umano, è dimostrata poco sostenibile dai seguenti fatti confermati anche dalle ricerche della Commissione inglese: 1° anche nell'uomo, in quelle localizzazioni, che con ogni probabilità sono dovute all'ingestione di latte di vacca contenente bacilli tubercolari bovini, fu trovato il bacillo tipo bovino, che conservava le sue proprietà originarie, anche dopo un lungo soggiorno nel corpo dell'uomo: 2° il bacillo tipo umano passato attraverso il corpo bovino o altri animali non acquista mai le proprietà del bacillo bovino, ciò che dovrebbe avvenire con grande facilità se il bacillo umano provenisse da quello bovino.

In base quindi alle nostre attuali conoscenze e anche dopo le ricerche della Commissione inglese, resta fermo il fatto che nell'uomo la tubercolosi di regola si propaga dall'uomo ammalato al sano.

E, pur ammessa la possibilità dell'infezione dell'uomo da parte dei bovini e altri animali domestici affetti da tubercolosi bovina, anche dopo i risultati degli autori inglesi resta intatta l'opinione enunziata dal Koch al Congresso di Londra del 1901, che la profilassi della tubercolosi nell'uomo deve essere principalmente indirizzata a difendere i sani dal pericolo d'infezione da parte degli uomini ammalati.

Io spero che quanto prima possano essere rese di pubblica ragione le indagini che insieme al prof. Loriga e dott. Maggiora stiamo compiendo sulla diffusione della tubercolosi nell'uomo e nei bovini nell'isola di Sardegna. Vedremo in base dei fatti messi in rilievo con queste ricerche quale valore abbiano certe teorie allorchè sono messe in relazione con quello che succede, fuori il laboratorio, nelle condizioni naturali di diffusione della tubercolosi nell'uomo!

---

IV.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Sassari
diretto dal prof. A. Conti

# Cancro cirrosi del fegato con infiltrazione neoplastica dei nervi e delle arterie

## Studio clinico ed anatomo-patologico

del dott. ANDREA CONTI, assistente.

(Con una tavola).

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 9*).

Il caso secondo di Siegenbeek è, nella letteratura, quello che ha, nei rapporti anatomici e clinici, maggiori tratti di simiglianza col caso da me studiato. Infatti esso presenta lo stesso corso rapido, liquido nell'addome, cirrosi del lobo sinistro che è rugoso, tumore nel lobo destro, diffusione neoplastica nell'organo per infiltrazione, cirrosi non perfettamente annulare, poche le ramificazioni dell'arteria epatica, larghe le vene centrali, lieve ingrandimento del fegato, le trabecole connettivali che dalla capsula del Glisson penetrano entro ai lobuli a ventaglio isolando i cordoni e le cellule epatiche, il ritorno allo stato embrionario nella evoluzione, e la stessa struttura adenocarcinomatosa.

Da questo caso però, e più dagli altri si differenzia per alcuni fatti degni di nota, quali sono la piccolezza e unicità del neoplasma non in proporzione della grave sindrome clinica e della forma speciale della cirrosi; il fenomeno dolore dominante la malattia; la infiltrazione diffusa del carcinoma lungo gli spazi linfatici dei nervi, con compressione e distruzione parziale o totale di essi, infiltrazione che si può seguire in molte sottili diramazioni: la penetrazione delle cellule neoplastiche nel lume delle arterie con infiltrazione delle loro pareti.

La diminuzione del volume del fegato non poteva essere attribuita totalmente alla cirrosi, che non era annulare, nè insulare, nè cosi grave da condurre alla rilevante atrofia che abbiamo notato. Nella cirrosi del nostro caso, vi era qualche forma insulare di connettivo, e i vasi biliari avevano preso parte con un modico processo di angiocolite e periangiocolite, ma nello insieme era una cirrosi a focolai sparsi, che dissociava le cellule e le travate epiteliali, e ricordava la sclerosi epatica della sifilide ereditaria dei neonati. A questo proposito mi sovviene la osservazione di Galvagni il quale nota che in questa malattia fu fatto bene l'esame istologico del neoplasma, ma non quello della cirrosi, per cui bisogna vedere se si tratta della cirrosi volgare, o di una epatite interstiziale dipendente dal cancro. Molto probabilmente, altro fattore intervenuto a produrre l'atrofia del fegato, è la condizione dei vasi, dei quali abbiamo descritto le gravi alterazioni. Nel fegato, che è organo molto vascolarizzato, si conteneva poco sangue, fatto dovuto in parte alla distruzione delle arterie, le quali spesso non esistevano nelle guaine tubuliformi, mentre non

mancavano la vena e il canale biliare. Ora ricordando che le arterie epatiche entrano in funzione vicaria delle vene portali quando queste siano alterate e siavi ostacolo nel circolo, si comprende come dalle alterazioni delle arterie e delle vene abbia dovuto risentirne la nutrizione dell'organo. L'atrofia del fegato si accompagna qualche volta al cancro, e Frerichs constatò questo fatto, tre volte in 31 casi, ma appunto per questo sarà opportuno il vedere, nei casi speciali, quanta influenza può esercitare sul processo di atrofia del fegato, la neutralizzazione di una parte delle sue arterie.

Il tumore non diede metastasi sul fegato, nè a distanza, e, pure essendo costituito da un'unico e limitato focolaio, le sue cellule mostrarono uno straordinario potere di invasione, e la forma morbosa fu delle più maligne. In queste condizioni è ragionevole pensare che, la cirrosi del lobo sinistro sia derivata dalle tossine venute ad esso dal tumore del lobo destro. Intanto da ciò si rileva quanto fosse lontano dal vero Markwald quando ha affermato che i sintomi si rendono palesi, solo quando il tessuto epatico è sostituito da quello del tumore e del connettivo che ne è la conseguenza.

La molestia e il dolore dell'ipocondrio destro, nel carcinoma del fegato, a processo inoltrato, non manca quasi mai; solo qualche volta può non essere proporzionale al neoplasma. Nel nostro caso fu precoce, forte e insistente in modo da rappresentare, come si rileva dalla storia, il fenomeno principale.

Rilevate, per lo studio istologico, le gravi alterazioni che presentano i nervi del fegato, si pensò ai rapporti possibili fra queste alterazioni e gli intensi dolori esistenti fino dall'inizio conosciuto del morbo ed in quasi tutto il suo decorso.

Giova qui ricordare che, le fibre nelle quali abbiamo trovato la infiltrazione cancerosa e le gravi alterazioni che conducevano alla distruzione del nervo, erano costituite dai rami epatici provenienti dal plesso celiaco, vale a dire erano fasci nervosi costituiti quasi esclusivamente da fibre di Remak. Nei rapporti clinici poi abbiamo osservato che i dolori andavano perdendo di intensità nell'ultima fase della malattia, similmente a quanto spesso si osserva nel carcinoma di altri organi, quali l'utero.

E' da molto che, per le esperienze di Labord (34), conosciamo la sensibilità del fegato, e per esperienza quotidiana, le reazioni dolorose secondarie dei filetti sensitivi superficiali dei canali biliari collettori, determinate nella colica epatica dallo spasmo dei muscoli plessiformi. Anche gli studi moderni hanno trovato nella diffusione del cancro lungo i nervi, la ragione dei gravi dolori che accompagnano il carcinoma dell'utero e di altri organi. Però, le conoscenze che abbiamo sulle cause anatomiche delle sensazioni dolorose sono scarse e ancora discusse, e conviene riconoscere che la scienza non è fino ad oggi in grado di risolvere questo problema, che presuppone una più sicura conoscenza dei dati morfologici.

Ernst (loc. cit.) pensò che la base anatomica del dolore debba riconoscersi verosimilmente nello impoverimento mielinico del nervo, concetto nel quale è venuto studiando un carcinoma dell'utero, nel quale i dolori erano eccedenti, e valsero da soli a determinare l'atto operativo.

Sul significato che ha la mielina in rapporto al cilindrasse, non si hanno che idee non ancora familiarizzate nella scienza. Ranvier considera la mielina come un mezzo isolante nel quale il plasma nutritivo può negli scambi osmotici, penetrare nel cilindrasse. Questa veduta che reggea quando si considerava il cilindrasse come un conduttore elettrico e la mielina come un manicotto isolante, subì un colpo mortale quando l'Helmholtz (1850) dimostrò con metodo fisico esatto che la conduzione nervosa si fa con una lentezza incomparabilmente minore della conduzione elettrica.

Nè la questione fu definita della teoria meccanica dello sforzo e dello ostacolo della molecola in movimento, nè dalle vedute chimiche di Hering, Bernstein, Bethe, v. Baeyer e Gaule, nè dalla dottrina delle molecole elettromotrici (Du Bois-Reymond).

Secondo i più recenti ed accurati studi di Beth e Möakenberg, l'alterazione degenerativa del cilindrasse precederebbe di gran lunga tutte le altre alterazioni, e progredirebbe parallelamente colla diminuzione e colla perdita della eccitabilità del nervo. E' così che oggi quasi tutti si accordano nel ritenere che la conduzione dell'eccitamento sia condizionata ad un processo fisico-chimico della sostanza vivente del cilindrasse che si propaga da segmento a segmento successivo. Importante è il fatto, che i nervi a fibre amieliniche dànno differenze di potenziale, e quindi correnti maggiori che non quelli a fibre midollate, il che induce a ritenere che la sede dei fenomeni di conduzione non sia rappresentata dalle guaine mieliniche, ma dai cilindrassi del nervo (35). Le fibre amieliniche sottostanno alla legge della conduzione isolata degli eccitamenti, nello stesso modo che le fibre midollate, le quali anche, allontanata la mielina, conservano la conduzione isolata, come dimostrò sperimentalmente Ducceschi.

Dopo quanto abbiamo detto si può conchiudere che il marasmo mielinico non è la condizione anatomica determinante la sensazione dolorosa, se questa si ebbe e gravissima per intensità e durata, in seguito ad alterazioni di fibre nervose sprovvedute di mielina. E d'altronde, non è facile concepire la distruzione della mielina senza che al processo non prenda parte tutto il nervo.

Così pure l'attenuazione del dolore nell'ultima fase della malattia, ha rapporto con l'avvenuta distruzione e scomparsa della mielina, in quanto ad essa si unisce la discontinuità della fibra dovuta alla distruzione del nervo.

Nei nostri preparati abbiamo rilevato che, in generale, le rare fibre mieliniche esistenti nei fasci delle fibre pallide, resistevano alla presenza del carcinoma, e la mielina si impoveriva e scompariva con la metamorfosi regressiva di tutto il fascio nervoso. Ciò dimostra, in opposizione ad altre osservazioni, che non sempre esiste un rapporto immediato fra invasione cancerosa e distruzione della mielina. I nervi hanno un metabolismo assai lento, e forse rappresentano il protoplasma vivente che ha subìto una differenziazione specifica di tale natura da renderlo più che mai resistente alle influenze nocive.

Tutto ciò induce a credere che il dolore non è in dipendenza della distruzione della mielina, ma dovuto alla compressione e alla irritazione chimica

prodotta sulle fibre nervose dalle tossine emesse dalle cellule cancerose, da una secrezione interna, dalle alterate secrezioni delle cellule epatiche, e dalla riconosciuta tossicità della linfa contenuta negli spazi connettivali. E tanto più queste alterazioni devono presentarsi gravi nel fegato che ha secrezione sierosa, pimelogena, biliare, che agisce come fermento nello sdoppiamento delle sostanze azotate, ed ha funzione di selezione fisiologica ed azione distruttiva sopra un gran numero di veleni.

Ancora una parola su questo argomento per ricordare che Ebstein scrive, che nel carcinoma del fegato, i dolori sono provocati principalmente dalla irritazione flogistica del rivestimento sieroso del viscere. Non si può dividere completamente questa idea perchè nel nostro caso, che era pure accompagnato da forti dolori, il tumore si conteneva nel parenchima epatico, nè interessava il rivestimento peritoneale del fegato.

La influenza delle alterazioni dei nervi deve essere risentita dalla glicogenesi epatica e dalla secrezione della bile.

E' probabile l'ipotesi che esistano nervi che influenzano direttamente la attività metabolica delle cellule epatiche, e dall'eccitamento diretto o indiretto di questi nervi dipenda l'esagerata glicogenesi. A sostegno di questa ipotesi Cavazzani potè dimostrare che l'eccitamento dei rami nervosi che dal plesso celiaco si recano nel fegato, esalta la glicogenesi epatica. In queste condizioni si ha una diminuzione di glicogene, perchè una parte di zucchero viene allontanata, a misura che si forma, dalla corrente sanguigna (36). Si dovrebbe credere che, questo eccitamento nervoso, sia gravemente modificato nella cirrosi epatica, giacchè in essa non si osserva presenza di zucchero nelle urine, sebbene glicogene e zucchero siano del tutto scomparsi dal fegato,

Altrettanto evidente è l'influenza che i nervi spiegano nella secrezione della bile. I nervi che vanno ai canali biliari, costituiscono un vero apparecchio regolatore della secrezione della bile, e i nervi pneumogastrico e simpatico, intermediario il plesso solare, dominano le alterazioni secretorie del fegato (37). Indipendentemente da ciò, il sistema nervoso, secondo le ricerche di Morat e di Dufourt (38) esercita un'azione diretta sulle cellule del fegato provocando la distruzione della materia glicogena secreta.

Colasanti ha veduto che quando è massima la tossicità della bile, è minima quella delle urine, e viceversa. sicchè reni e fegato si sostituiscono nella funzione epurativa, allorchè l'uno o l'altro è divenuto insufficiente ad eliminare i veleni endogeni. Lo stesso Colasanti trovò una ipertossicità urinaria in rapporto col grado di insufficienza epatica, e però dall'aumento o diminuzione della tossicità della urina si può giudicare della gravità della lesione epatica e del ristabilirsi della funzione del fegato.

Vuol dire che, nelle malattie del fegato e più specialmente in quelle che si accompagnano a gravi alterazioni dei nervi epatici e della porta, lo zucchero nella urina e la iperglicemia, l'aumentata o diminuita tossicità della urina, l'albuminogenia e l'adipogenia e tutte le altre conoscenze dirette o indirette che possiamo acquistare sui secreti e sulle condizioni del fegato, saranno mezzi validissimi di diagnosi.

Come emerge dallo studio istologico, ho trovato nel tumore la infiltrazione neoplastica delle pareti e del lume delle arterie epatiche. Clan (l. cit.), in un adenoma multiplo del fegato vide la infiltrazione neoplastica delle arterie epatiche, ma non mi risulta che essa sia stata mai osservata nel cancro cirrosi.

L'infiltrazione neoplastica delle pareti arteriose e la penetrazione del neoplasma nel lume di esse, dimostra, insieme a tante altre osservazioni, come l'idea che il sarcoma si diffonda pei vasi sanguigni e il cancro pei linfatici, sia forse una idea eccessiva. Le più recenti ricerche hanno dimostrato che la via sanguigna è per le metastasi assai più frequente di quello che prima si ammettesse, e che anzi, pei cancri del fegato, il trasporto ematogeno è la regola. La penetrazione del neoplasma entro il lume arterioso, dovrebbe rendere facile la metastasi, e se queste non si hanno che raramente nel cancro cirrosi, è probabile dipenda dacchè l'importanza funzionale del fegato non permette una lunga sopravvivenza all'ammalato, nè un ulteriore sviluppo al neoplasma.

Interessante è pure per la diagnosi la condizione della vena porta, se consideriamo che, dopo la chiusura di essa, la tossicità urinaria diventa quasi tripla, pure conservando il noto rapporto con le diverse diete. Più volte fu osservato il passaggio degli elementi neoplastici dal lume delle vene portali, alla cava ascendente e ai polmoni. La rarità delle metastasi nel cancro cirrosi, oltre che dalla ragione esposta, può derivare dal fatto che, le cellule neoplastiche, penetrate nella vena porta, vi proliferano arrivando fino alle più sottili ramificazioni di essa, ed ostruendo in questa maniera il vaso, come ha osservato Engelhardt (loc. cit.).

***

Le conclusioni principali alle quali mi hanno condotto le mie osservazioni sono queste:

1. Il cancro cirrosi del fegato, è un tumore maligno a sè, avente pertinenze proprie e speciali caratteri anatomici e clinici.

2. Esso può avere origine dalle cellule epatiche, dalle cellule dei dotti biliari, o dalle une e dalle altre nello stesso tumore.

3. La cirrosi si svolge come effetto del carcinoma, in dipendenza delle alterazioni di nutrizione prodotte sul fegato dalle tossine cancerose; può però la cirrosi precedere il cancro, senza avere con questo alcun nesso eziologico.

4. La unicità o molteplicità dei noduli neoplastici, la durezza, la mollezza, la emorragia, la forma della cirrosi, la diversa struttura epiteliale, sono accidentalità dovute a cause individuali e alla diversa potenzialità di accrescimento degli elementi epiteliali e connettivali: essenziale è la natura del tumore, la cirrosi, l'organo.

5. Nel cancro cirrosi può osservarsi la infiltrazione neoplastica dei nervi e delle arterie del fegato, fatti che hanno influenza sul decorso e sulle manifestazioni cliniche del processo.

## BIBLIOGRAFIA.

1. CORAZZA. *Storia di alcune malattie del fegato e delle vie biliari*. Bollet. delle Scienze mediche, serie V, vol. 3°.
2. GRIESINGER. *Das Adenoid der Leber*. Archiv dar Heilkunde, 1864.
RINDFLEISCH. *Mikroskopische Studien über das Leberadenoid*, Allgem. Wien. med. Zeit., 1864.
EBERTH. *Das Adenom der Leber*. Virchow's Archiv, 1864.
LANCERAUX. *Contrib. à l'étude de l'épato-adenome*. Gaz. méd. de Paris, 1868.
DUBRAC. *Des tumeurs adénoïdes du foie*. Thèse de Paris, 1872.
KELSCH et KIENER. *Contr. à l'histol. de l'adénome du foie*. Archiv de Physiol. norm. et path., 1876.
MAHOMED. *On two cases of adenoma hepatis*. Transactions of the path. Soc. of London, 1877.
GIESBERS. *Bydrage tot de Kennis van primair levercarcinom*. Utrecht, 1879.
LAVERAN. *Observ. d'épith. à cellule cylindr. primitif du foie*. Archiv de physiol. norm. et pathol., 1880.
SABOURIN. *Essai sur l'adénome du foie*. Thèse de Paris, 1881.
GREENISH. *Ueber das Adenom der Leber*. Centr. für die med. Wissenschaften, 1882.
PAULOWSKY. Petersburger med. Wochenschrift, 1884.
HANOT et GILBERT. *Etude sur les maladies du foie*. Paris, 1888.
PILLIET. *Note sur l'évolution de l'adénome du foie*. Bull. de la Soc. anat. de Paris, 1892.
SIEGENBEEK VAN HEUKELOM. *Das Adenocarcinom der Leber mit Cirrhose*. Ziegler's Beiträge zur Path. Anat., 1894.
BEZANÇON et PAGE. *Cancer primitif du foie*. Presse Médicale, 1895.
ENGELHARDT. *Ueber das multiple und solitäre Adenom der Leber*. Deutsche Archiv für klin. Medicin, 1898.
HENRY FRASER. *Ein Fall von Lebercirrose mit multipler Adenombildung*. Virchow's Archiv. 1901.
CLAN. *Multiple Adenombildung in einer cirrhotischen Leber*, etc. Prag. Med. Wochenschrift, 1901.
THOMSON. *Primary carcinoma of the liver associated with cirrhosis*. Transaction of the path. Soc. of London, 1901.
CLOIN THEODOR. *Multiple Adenombildung in einer cirrhot. Leber*, ecc. Prag. med. Wochenschr., 1901.
ROLLESTON. *Primary carcinoma developing in a cirrhotic liver*. Transact. of the path. Soc. of London, 1901.
CHAPPET et GEORGES. *Cancer nodulaire primitif du foie avec cirrhose*, etc. Lyon Medicale, 1901.
RUNTE. *Das primäre Carcinom d. Leber u. dessen Bez. zir Cirrhose*. Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzb., 1902.
PERNTZ FELIX. *Zur Klinik d. primären Lebercarcinom*. Münch. med. Wochenschr., 1903.
HERXHEIMER GOTHOLD, *Ueber einem Fall von Adenocarcinom der Leber*. Centr. für allg. Path. und pathol. Anat., 1903.
3. WILLIAMS. *Cirrhosis and carcinoma of the liver uith plupping of* etc. Australian med. Journal, Melbourne, 1883.
4. BABES. *Observ. sur le cancer primitif du foie*. Archives romaines de méd. et de chir., 1888.
5. FRERICHS. *Traité pratique des maladies du foie*. Paris, 1877.
6. WEIGERT. *Ueber primäres Lebercarcinome*. Virchow's Archiv, 1876.
7. PERLS. *Zur Hist. des Lebercarcinoms*. Jahrb. der allgem. Path. und Pathogenesis, 1877.
8. TESTI e CECI. *Cancro primitivo in fegato cirrotico*. Giornale inter. delle Scienze mediche, 1880.
TESTI. *Cancro cirrosi epatico*. Riforma medica, 1895.
BRIGIDI e BANTI. *Adenoma tubulato del fegato*. Sperimentale, 1881.
ROVIGHI. *Adenoma racemoso del fegato*. Arch. per le Scienze mediche, 1889.
BONOME. *Contributo allo studio degli adenomi del fegato*. Archivio per le Scienze mediche, 1889.
CATTANI. *Cancro primitivo del fegato a decorso acutissimo*. Il Morgagni 1890.
BRAZZOLA. *Neoplasmi epiteliali primitivi del fegato e cirrosi*. Boll. delle Scienze mediche di Bologna, 1891.
CANTÙ. Rendiconto statistico dell'ospedale Sant'Andrea Apostoli. Genova, 1893.
GALVAGNI. *Cancro cirrosi del fegato*. Arch. italiano di Clinica medica, 1894.

PENNATO. *Sul cancro cirrosi.* Archivio italiano di Clinica medica, 1896, e Riforma medica, 1897.
SENNA. *Cancro cirrosi del fegato.* Gazzetta ospedali, 1896.
GABBI e CARDILE. *Cancro cirrosi del fegato.* Messina, 1899.
FABRIS. *Adenoma epatico e paraepatico con cirrosi.* Giornale della R. Accademia di medicina di Torino, 1900.
GABBI. *Cancro cirrosi del fegato.* La Clinica medica italiana, 1900.
BARBACCI. *Dell'adenoma solitario del fegato.* La Clinica moderna, 1900.
IONA. *Cancro cirrosi del fegato.* Riv. Veneta di Scienze mediche, 1900 e 1901.
BONOME. Atti dell'Istituto Veneto, 1901.
ZINNO. *Ricerche istologiche e sperimentali su cinque casi di cancro cirrosi del fegato.* Giornale dell'Assoc. Nap. di med., 1901.
IONA. *Per la Patogenesi del cancro cirrosi del fegato.* La Clinica medica italiana, 1902.
CESARIS DEMEL. *Di alcune moderne questioni sulla patologia del fegato.* XI Congresso di Medicina interna. Pisa, 1901.
PEPERE. *I tumori maligni primari del fegato.* Napoli, 1902.
SOTTI. *Cancro primitivo del fegato e cirrosi adenomatosa.* Giornale della R. Accademia di Torino, 1902.
CANTIERI. *Un caso di cancro cirrosi del fegato.* Gazzetta ospedali, 1904.
ROLLINO. *Sul cancro cirrosi del fegato.* Riforma medica, 1905.
MATTIROLO. *Adeoncarcinoma prim. del fegato.* Gazzetta ospedali, 1905.
RUBINATO. *Ueber einem Fall von primären Lebersarkom mit Cirrhose.* Deutsch. Archiv für klin. Medizin, 1904.
GROLINO. *Contributo alla Istiogenesi del carcinoma primitivo del fegato.* Gazzetta internazionale di Medicina, 1905.
BINDI. *Contributo clinico ed istogenetico al cancro primitivo del fegato.* La Clinica moderna, 1905, e Gazzetta ospedali, 1905.

9. CRUVEILLHIER. *Atlas d'Anat. pathol.* 35e livraison, pl. II.
10. SCHROEDER VAN DER KOLK, cit. da VIRCHOW, LEBERT e ROKITANSKI.
11. BROCA. Bullet. de la Sociétè anatomique, tom. XXII.
12. LEBERT. *Atlas d'Anat. patholog.*, pl. XLVI, fig. 13.
13. ROKITANSKI. *Lehrbuch der pathologischen Anatomie,* 1852.
14. FOERSTER. *Trattato d'Anatomia patologica.* Napoli.
15. NEUMANN. Virchow's Archiv, 1876.
16. CORNIL. Journal de l'Anat. et de la Physiol., 1864.
17. COLOMIATTI. *La diffusione del cancro lungo i nervi.* Archivio di Scienze mediche, 1877.
18. PILLIET, OIRY, REBOUL, etc., cit. da CORNIL et RANVIER. *Manuel d'histologie pathologique,* tome 3.
19. ERNST PAUL. *Ueber d. Wachsthum u. d. Verbreitung bosärt. Geschwulte, insbes, d. Krebses, in d. Lymphbahnen d. Nerven.* Beitrage z. pathol. anat. u. allg. Pathol., 7 Sup., 1905.
20. CHAUFFARD. Gazette des Hôpitaux, 1897.
21. ID. Gazette des Hòpitaux, 1898.
22. ALLOCCO. Archivio di Medicina interna, 1901, vol. IV.
23. GILBERT et SURMONT. Gazette des Hôpitaux, 1897.
24. FOÀ. Atti della Società Italiana di Patologia. Pavia, 1907.
25. RENAUT. *Traité d'Histologie pratique,* vol. II, parte II. Paris. 1899.
26. SCAGLIOSI. Virch. Archiv., 1892.
27. LEREBOULLET. *Les Cirrhoses Biliaires.* Paris 1902.
28. LANCERAUX. *Maladies du foie et du pancreas.* Paris, 1889.
29. MICHAUX. Gaz. méd. de Paris. Mars 1901.
30. EBSTEIN. *Manuale di Medicina pratica,* vol. II. Roma, 1900.
31. LUCATELLO. *Della puntura del fegato a scopo diagnostico.* Atti del VI Congresso di Medicina interna. Roma, 1906.
32. M. VON HANSEMANN. *Lehrbuch der klin. Untersuchungsmetoden und ihrer Anwendung auf die spezielle ärztliche Diagnostik.* Vienne, 1904 (cit. anche da SCHUPFER).
33. SCHUPFER. *De la possibilité de faire (intra vitam) un diagnostic histopathologique précis des maladies du foie et de la rate.* Semaine médicale, 1907.
34. LABORD, cit. da RENAUT. *Traité d'Histol. pratique.* Tom. II.
35. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Vol. II.
36. ID. *Fisiologia dell'uomo.* Vol. I.
37. DOYEN. *Action du système nerveux sur l'appareil excréteur de la bile.* Archiv de Physiolog. de Paris, 1893, et Bulletin méd. de Paris, 1894.
38. MURAT et DUFOURT. *Les nerfs glyco-sécrèteurs.* Semaine médicale, 1891.

## SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Tavola. — Rappresenta un taglio sagittale del lobo destro del fegato, interessante il tumore nel suo maggiore diametro.

Sulla superficie del taglio si vedono i prolungamenti che manda il tumore lateralmente e verso l'ilo, la capsula epatica ispessita, le vene portali dilatate, il parenchima epatico in stasi biliare.

Figura 1. — Sezione di tumore nei limiti fra questo e il fegato normale.

Nel fegato normale le cellule tendono a disporsi a trabecole, tra le quali si vede il connettivo radiato iperplasico — passaggio graduale e trasformazione diretta delle cellule epatiche in elementi atipici, con formazione di cellule a grosso nucleo e di elementi voluminosi. Formazione di alveoli piccoli, contenenti una o due cellule, ed alveoli maggiori — iperplasia del connettivo.

Figura 2. — Sezione del tumore.

Struttura tubulosa del neoplasma — alcuni tubuli sono pieni di elementi epiteliali disposti a mosaico — altri tubuli sono tappezzati da elementi cilindrici.

Figura 3. — Ramo della arteria epatica.

Cellule cancerigne che infiltrano l'avventizia e la media notevolmente ispessita — nel lume del vaso numerose cellule cancerose in mezzo ai globuli sanguigni — endoteli vasali ben conservati.

Figura 4. — Altro ramo della arteria epatica.

Panarterite — cellule neoplastiche nel lume del vaso.

Figura 5. — Taglio trasversale di un nervo.

Infiltrazione neoplastica dell'epinervo — tra il perinervo e l'endonervo, un lungo tubulo di cellule cilindriche, con nucleo alla base, a un solo strato, che si addossa a un lato del nervo. Nella parte alta del nervo, cellule cancerigne sparse tra le fibre nervose e impoverimento dei nuclei di Schwann — il nervo è compresso dal tubulo neoplastico.

Figura 6. — Taglio trasversale di un nervo.

Due tubuli identici per struttura a quello della figura II, abbracciano il nervo dai due lati — alla destra e in alto, un fascetto nervoso con perinervo ispessito, e infiltrato tutto intorno da cellule cancerigne.

Figura 7. — Taglio trasversale di un nervo.

Due larghi tubuli neoplastici tra l'epinervo e il perinervo — tubulo di minore dimensione tra l'endonervo e il perinervo, con cellule entro il lume. Fascio nervoso sformato, con discontinuità lacunari; nella gran parte della periferia è retratto dal perinervo.

Figura 8. — Taglio trasversale di un nervo.

Il tumore invade il nervo da diversi punti, alla periferia con tre tubuli di cellule cancerose, e al centro con un'altra serie di cellule disposte a canale e a forma di un V— entro i tubuli cellule staccate. Rare cellule sono entro il fascio che è sclerosato, allo infuori di una parte limitata (in alto e a destra) dove ancora sono conservate le fibre.

Figura 9. — Taglio longitudinale di un nervo.

Nervo stretto ai due lati da tubuli di cellule cancerigne che spiegano una azione disseccante — nella parte inferiore il nervo appare strozzato da un cumulo di questi tubuli.

Figura 10. — Taglio trasversale di un nervo.

Figura somigliante alla precedente, solo che qui la sclerosi è più progredita — gli elementi neoplastici in parte in degenerazione.



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(44)

Dott. A. CONTI - Cancro cirrosi del fegato con infiltrazione neoplastica dei nervi e delle arterie.

Scala 11/12.

FIG. I.

*M. Paglietti dis.*

Anno XV. Roma, novembre 1908 Vol. XV-M. (fasc. 11)

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

**SOMMARIO.**



I.

Istituto di patologia medica dimostrativa in Firenze
diretto dal prof. F. Schupfer

## Il potere opsonico degli essudati delle cavità sierose.

Ricerche del prof. FERRUCCIO SCHUPFER, direttore dell'Istituto.

Dopochè il Wright ed il Douglas pubblicarono i loro lavori sull'esistenza nel siero di sangue di speciali sostanze, ch'essi denominarono opsonine, ed alle quali attribuirono l'azione di render possibile che i batteri fossero fagocitati dai leucociti, una lunga serie di lavori, specialmente inglesi e tedeschi, furono pubblicati su tale argomento.

Non è nostra intenzione di addentrarci in tutte le intricate questioni che a mano a mano sorsero, sia in favore, sia contro la teoria del Wright. Di qualcuna di esse avremo campo di discutere nel corso della presente memoria, nella quale però desideriamo sopratutto dilucidare la questione riguardante l'eventuale presenza, ed il comportamento delle opsonine negli essudati e trasudati dell'uomo. A tale ricerca fummo spinti dal desiderio di vedere se, dal vario comportamento delle opsonine nei liquidi delle cavità sierose, potesse trarsi qualche criterio differenziale tra essudato e trasudato, oppure qualche indizio che ci illuminasse sulla loro etiologia o sulla prognosi.

Tralasciamo anche di esporre la ricca bibliografia riguardante le opsonine in generale. Chiunque voglia farsene un esatto criterio potrà leggere gli articoli critici o riassuntivi del Sauerbeck, del Neufeld, del Levaditi, del Verney e di altri. Noi riteniamo sufficiente per il nostro scopo l'esporre solo quella parte bibliografica che riguarda la presenza delle opsonine negli essudati e nei trasudati.

Il Wright ed il Reid nel 1906 sostennero che negli essudati, prodotti da un dato batterio, si può avere parziale o completa assenza di opsonine

per questo microrganismo; cosicchè, per esempio, secondo loro, il liquido della cavità peritoneale, nella peritonite tubercolare, non conterrebbe opsonine per il bacillo di Koch, ed in modo analogo si comporterebbero gli altri essudati.

Il Wolf nel 1906 in quattro casi di empiema post-pneumonico, ed in uno di artrite pneumococcica, trovò che il liquido centrifugato conteneva poche o niente opsonine, e che la sua aggiunta ai sieri normali non ne modificava l'indice opsonico.

Il Simon, il Lamar ed il Bispham nel 1906, studiando l'indice opsonico col sistema delle diluizioni, videro in tre casi che i trasudati contenevano opsonine come il siero del sangue, ma in quantità minore. Per esempio, con un liquido d'idrocele trovarono solo il 6 % di leucociti fagocitanti, mentre col siero del malato ve n'erano il 72 %, e con un liquido ascitico il 10 %, mentre il chilo ne conteneva il 60 %.

Lo Sleeswyk nel 1907, iniettando nel peritoneo di rane del brodo sterile, diluito con soluzione fisiologica di cloruro sodico, ottenne un essudato corpuscolato asettico, il quale, centrifugato, dimostrava *un pouvoir opsonique comme le sérum du sang;* ma francamente dal suo lavoro non risulta chiaro se questo potere opsonico dell'essudato fosse poi uguale per quantità a quello del siero del sangue.

Il Simon nel 1907 studiò l'essudato in tre infermi, uno affetto da empiema, un secondo da stafilococcemia e streptococcemia con pleurite, un terzo da appendicite con peritonite e setticemia generale. Il risultato delle sue ricerche fu che l'essudato, in tali casi, aveva un indice fagocitario molto basso, e che la sua aggiunta al siero normale determinava una diminuzione dell'indice opsonico di quest'ultimo, maggiore che non una corrispondente aggiunta di soluzione salina. Il che, secondo il Simon, non è certo dovuto ad un più basso contenuto in materiale opsonico *di per sè,* perchè i trasudati ed i liquidi cistici parimenti hanno un potere fagocitario più basso del siero di sangue normale; ma la loro aggiunta a questo non provoca una diminuzione dell'indice così forte, come la provoca l'essudato. Il Simon quindi suppone che negli essudati possano esistere delle sostanze inibitrici, le quali non si sa se siano della natura delle aggressine (endotossine), o se siano il prodotto dell'autolisi delle cellule degli individui infetti. Egli cercò di dimostrare tali sostanze anche nel siero di sangue di una malata, in preda ad infezione settica e con basso indice opsonico. Però egli stesso dice che i risultati in proposito furono variabili, anche negli esami fatti in tempi diversi sul siero della stessa malata, e che può anche osservarsi il fatto che un siero un giorno deprima, e dopo qualche giorno esalti il potere fagocitario di un siero normale al quale venga aggiunto. Per interpretare quest'ultimo fatto egli ammette che nei sieri e negli essudati possano trovarsi delle opsonine legate ad altre sostanze, ma facilmente liberabili.

Infine l'Opie, iniettando nel peritoneo di una cavia lo stafilococco piogene aureo, ottenne un essudato col quale studiò *in vitro* la percentuale fagocitaria dei leucociti rispetto allo stafilococco stesso ed al *b. typhi*, e trovò che tale percentuale era bassissima, e cioè per lo stafilococco 2 (invece di 16 che si aveva col siero normale), e per il *b. typhi* 0.16 (invece di 8.44 che si aveva col siero normale). Ed è a notare che, còll'aggiunta di semplice soluzione salina ai leucociti ed ai batteri, egli aveva ottenuto una fagocitosi spontanea di 3.7, risp. 0.48. Lo stesso fatto osservò in un altro animale coll'essudato peritoneale provocato dall'iniezione di *b. sui pestis*, ed in un terzo al quale iniettò il *b. typhi*. Però, aggiungendo questi essudati ai sieri normali, il potere fagocitario di questi veniva esaltato, ossia si aveva proprio l'opposto di quanto aveva osservato il Simon. Dalle sue ricerche risulta anche che negli essudati prodotti dallo *staphilococcus*, dal *b. typhi* e dal *b. sui pestis* non vi è specificità nella perdita delle opsonine, e che, *solo in un caso*, l'iniezione intraperitoneale di *b. typhi* diede un essudato privo di opsonine per il *b. typhi*, e solo parzialmente privo di esse per lo stafilococco. Risultati analoghi ebbe con un essudato purulento provocato colla iniezione intrapleurica di trementina; però se con tale iniezione, invece di un essudato purulento, si otteneva un essudato siero-fibrinoso, questo aveva un indice opsonico uguale a quello del siero del sangue. Da tutto ciò l'Opie conclude non essere improbabile che le opsonine negli essudati siano assorbite, non solo dai microrganismi, ma anche dalle cellule contenute in gran numero negli essudati purulenti sui quali egli sperimentò, con che si potrebbe spiegare il basso indice opsonico degli essudati stessi, ed il fatto che in essi si trovano numerosissimi germi extracellulari.

Come ben si vede le ricerche dei varî autori sono molto scarse, essendosi ogni autore limitato ad osservare 2-3 casi, od a fare 3-4 esperienze sugli animali. Ma oltre a ciò tra i risultati avuti dai diversi autori, esiste spesso forte disaccordo, che, non essendo stato ancora sufficientemente spiegato, contribuì a far sì che noi ritenessimo utile intraprendere una lunga serie di esperienze sull'uomo. Esse riguardano 13 casi di pleurite, 1 di peritonite, 1 di ascite da cirrosi epatica. Per ogni malato abbiamo studiato l'indice opsonico del siero del sangue, e quello dell'essudato, prelevati nello stesso momento, e paragonati con quello di persona sana. Per ogni malato cimentammo il siero di sangue e quello dell'essudato, non solo col germe che, evidentemente o presumibilmente, era la causa della malattia, ma anche con altri due o tre germi. I liquidi sierosi venivano prelevati con una siringa di vetro di Luer, sterilizzata a secco, per evitare che l'essudato venisse a contatto con liquidi eterogenei. Prima di fare le prove il liquido veniva filtrato attraverso un doppio filtro di carta e centrifugato a lungo, per liberarlo dagli elementi cellulari ed almeno in parte anche dai germi, e poi veniva

defibrinato. Per avere la defibrinazione generalmente basta lasciare il liquido a sè perchè coaguli spontaneamente. Se però ciò non avviene in modo pronto, bisogna sbatterlo in palloncini con perline di vetro. Quanto alla coagulazione spontanea dei liquidi delle cavità sierose, possiamo dire che nelle nostre ricerche i liquidi *poco* corpuscolati prodotti dallo stafilococco o dal diplococco coagularono, mentre quelli *molto* corpuscolati, non solo non coagularono spontaneamente, ma non coagularono neanche nei tubetti di prova dopo l'aggiunta dei leucociti e dei germi. Invece gli essudati sierosi di natura tubercolare, quando non coagularono spontaneamente, coagularono poi nei tubetti di prova, appena vennero a contatto coi leucociti. Noi quindi usammo gli essudati corpuscolati da diplococco e da stafilococco, applicando ad essi la semplice centrifugazione e filtrazione, evitando cioè di sbatterli con perline di vetro. Il che è importante perchè collo sbattimento spesso questi essudati corpuscolati assumono un aspetto torbido ed un colorito violaceo, che indica certamente un'alterazione del liquido stesso, la quale potrebbe avere influenza sui risultati finali delle ricerche.

In un caso di pleurite tubercolare (caso IV) la coagulazione del liquido pleurico non avvenne nè spontaneamente nè collo sbattimento, mentre poi il liquido stesso coagulava nel fare le prove per l'opsonismo. Siccome in ripetute prove il comportamento fu sempre lo stesso, così fummo costretti, per avere la coagulazione dell'essudato, ad aggiungervi una minima quantità di leucociti di sangue normale ben lavati in soluzione fisiologica.

Per ottenere il siero del sangue, sia da individui normali sia da malati, ci servimmo di una siringa Tursini, colla quale pungevamo una delle vene della piega del gomito. Il prendere il sangue per mezzo di una profonda puntura od incisione del dito o del lobulo dell'orecchio riesce più doloroso agli infermi, e talora con ciò non si ottiene una quantità di sangue sufficiente per tutte le prove che si vogliono fare. Il sangue veniva subito versato in una piccola provetta e centrifugato ; poi, dopo la coagulazione, si staccava tutt'intorno il coagulo dalla parete della provetta, si lasciava in riposo alquanto tempo, si centrifugava di nuovo ottenendosi così un siero abbondante e limpidissimo. Quanto al resto nelle ricerche sulle opsonine seguimmo la tecnica indicata dal Da Costa, e che crediamo inutile ripetere qui. Avvertiamo solo che in queste esperienze è indispensabile avere una centrifuga elettrica.

Nel calcolare l'indice opsonico alcuni determinano la percentuale dei germi inglobati da ogni leucocito, e poi dividono la cifra ottenuta nelle prove col siero patologico per quella avuta usando il siero normale. L'indice opsonico così ottenuto è detto anche indice del Wright. Altri invece trascurano il numero dei germi fagocitati, e tengono conto solamente della percentuale dei leucociti fagocitanti, e dal rapporto fra la cifra ottenuta usando un liquido patologico e quella avuta usando un siero normale, calcolano un altro indice opsonico, che va sotto il nome di indice del Simon. Siccome alcuni

autori dànno maggiore valore all'uno, altri all'altro di questi indici, così noi ritenemmo conveniente calcolarli ambedue. Nelle nostre esperienze usammo germi non molto virulenti; essendo noto che quelli molto virulenti in generale vengono poco o nulla fagocitati. Per la tubercolosi ci servimmo di bacilli di Koch morti, fornitici dalla casa Höchst. Una piccola porzione di essi veniva finamente emulsionata in mortaio con una soluzione all'1.5 % di Na Cl, fino a che i bacilli apparivano al microscopio finamente emulsionati. Poi l'emulsione si metteva per due ore a bagnomaria a 60°. Bisogna porre molta attenzione e cura nel preparare tali emulsioni, perchè, se esse non sono ben fatte, i risultati che si ottengono non sono attendibili. Alcuni invece della soluzione di cloruro sodico all'1.5 %, usano soluzioni di titolo diverso; la pratica ci dimostrò che, usando bacilli morti di Höchst, i migliori preparati si ottengono con quella soluzione. Anche al grado di diluizione bisogna porre attenzione: essa deve essere solo leggermente opalina; ma su questo punto non si può che regolarsi colla pratica, colla quale però in breve tempo si acquista quella sicurezza che è necessaria perchè poi nei preparati non ci sia un numero troppo grande o troppo scarso di germi.

Per la colorazione dei germi ci servimmo del metodo del Leishman, come quello che permette di differenziar bene le varie specie di leucociti, pur colorando bene i germi. Per i bacilli di Koch bisogna però usare la colorazione col metodo dello Ziehl, avvertendo che per ben colorare i bacilli bisogna fissare i preparati per 1-2 ore in alcool ed etere, e poi versare il liquido dello Ziehl direttamente sul preparato, e riscaldar questo direttamente alla fiamma. Collocando i vetrini in una capsula di porcellana piena di liquido dello Ziehl, e riscaldando solo fino ad avere i primi vapori, molti bacilli restano scolorati.

Nel fare l'esame dei preparati ci attenemmo al precetto di tener conto solo dei polinucleati neutrofili. Chi infatti conta tutti i leucociti, fatta solo eccezione dei linfociti, può commettere anche grossolani errori, perchè nei nostri preparati colorati alla Leishman vedemmo che le varie specie di leucociti non sono uniformemente distribuite nei preparati, e che i polinucleati eosinofili fagocitano meno di quelli neutrofili, e le forme di passaggio e le grandi cellule mononucleate anche meno.

Per ogni ricerca contammo sempre non meno di 100 e spessissimo 200 e 300 leucociti, con che certamente si riducono al minimo le cause di errore.

Non crediamo nè utile, nè opportuno, riferire le storie dei malati che servirono alle nostre ricerche, bastando che a qualche particolare di esse si accenni nel corso della discussione. Diciamo solo che la diagnosi di natura degli essudati fu stabilita in base ai dati clinici ed alle analisi chimiche e batteriologiche, non escluse anche le inoculazioni negli animali.

Riassumiamo in tabelle i risultati delle nostre ricerche.

| N. progressivo | Cognome e nome | Diagnosi e caratteri dell'essudato | Fase in cui si trovava l'essudato | Esito della malattia | Data dell' inizio della malattia | Giorno in cui si fece la ricerca |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I | M. V. | Pleurite tubercolare. Essudato sieroso emorragico, sedimento scarso composto di emazie e linfociti piccoli | stazionario | guarigione lenta | 4 marzo 1908 | 3 apr. 1908 |
| II | A. G. | Pleurite tubercolare. Essudato citrino leggermente torbido, con poco sedimento costituito per maggior parte da linfociti piccoli | lento assorbimento | guarigione abbastanza rapida | 20 febbraio | 4 aprile |
| | | | stazionario | | | 29 aprile |
| III | P. E. | Pleurite tubercolare. Liquido citrino limpido, sedimento scarsissimo con emazie. linfociti piccoli e scarsissimi polinucleati neutrofili | id. | uscì non ancora guarita | 1° marzo | 27 aprile |
| | | | lento assorbimento | | | 8 maggio |
| IV | G. C. | Pleurite tubercolare. Liquido citrino limpido, sedimento scarsissimo fatto in prevalenza di emazie. linfociti piccoli e scarsi polinucleati neutrofili | stazionario | uscì non completamente guarita | 26 dic. 1907 | 13 maggio |
| V | I.GB. | Pleurite tubercolare. Liquido citrino leggermente torbido. sedimento abbastanza abbondante costituito da abbondanti cellule mononucleate grandi, medie e piccole, discreto numero di polinucleati neutrofili ed eosinofili | riassorbimento | guarigione rapida | 16 aprile | 5 maggio |

*NB.* — Nella tabella *A* indica l'indice opsonico del siero di sangue del malato. — *B* l'indice opsonico dell'essudato per lato stesso. — *D* indica il rapporto fra l'indice opsonico del siero di sangue del malato e l'indice dell'essudato del malato stesso.

| Indice opsonico | Stafilococco | | | | Diplococco | | | | Bacillo di Koch | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* |
| del Wright | .. | .. | .. | .. | 1.26 | 1.19 | 0.94 | 1.06 | 0.45 | 0.79 | 1.76 | 0.57 |
| del Simon | .. | .. | .. | .. | 1.26 | 1.09 | 0.86 | 1.15 | 0.56 | 0.86 | 1.51 | 0.65 |
| medio | .. | .. | .. | .. | 1.26 | 1.14 | 0.90 | 1.10 | 0.50 | 0.83 | 1.63 | 0.61 |
| del Wright | .. | .. | .. | .. | 1.22 | 1.11 | 0.92 | 1.09 | 0.79 | 0.72 | 0.92 | 1.10 |
| del Simon | .. | .. | .. | .. | 0.90 | 0.90 | 1.00 | 1.00 | 0.68 | 0.68 | 1.01 | 1.00 |
| medio | .. | .. | .. | .. | 1.06 | 1.00 | 0.96 | 1.04 | 0.74 | 0.70 | 0.96 | 1.05 |
| del Wright | 0.51 | 0.39 | 0.75 | 1.30 | 0.73 | 0.21 | 0.28 | 3.47 | 0.62 | .. | .. | .. |
| del Simon | 0.79 | 0.68 | 0.86 | 1.16 | 1.06 | 0.39 | 0.19 | 2.71 | 0.82 | .. | .. | .. |
| medio | 0.65 | 0.53 | 0.80 | 1.23 | 0.90 | 0.30 | 0.24 | 3.09 | 0.72 | .. | .. | .. |
| del Wright | 0.93 | .. | .. | .. | 1.13 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| del Simon | 0.98 | .. | .. | .. | 1.28 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| medio | 0.95 | .. | .. | .. | 1.20 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| del Wright | 0.66 | 0.93 | 1.39 | 0.71 | 0.62 | 0.68 | 1.09 | 0.91 | 0.52 | 0.45 | 0.87 | 1.15 |
| del Simon | 0.98 | 0.91 | 0.92 | 1.07 | 0.81 | 0.93 | 1.14 | 0.87 | 0.60 | 0.69 | 1.15 | 0.87 |
| medio | 0.82 | 0.92 | 1.15 | 0.89 | 0.71 | 0.80 | 1.11 | 0.89 | 0.56 | 0.57 | 1.01 | 1.01 |
| del Wright | 0.54 | 0.55 | 1.02 | 0.98 | 1.23 | .. | .. | .. | 1.04 | 1.04 | 1.00 | 1.00 |
| del Simon | 0.73 | 0.75 | 1.03 | 0.97 | 1.04 | .. | .. | .. | 1.00 | 1.08 | 1.08 | 0.92 |
| medio | 0.63 | 0.65 | 1.02 | 0.97 | 1.14 | .. | .. | .. | 1.02 | 1.06 | 1.04 | 0.96 |
| del Wright | 1.02 | 1.22 | 1.19 | 0.83 | 1.05 | 0.61 | 0.57 | 1.72 | 0.66 | 1.10 | 1.67 | 0.60 |
| del Simon | 1.06 | 1.29 | 1.21 | 0.81 | 1.11 | 0.61 | 0.55 | 1.82 | 0.83 | 1.01 | 1.21 | 0.82 |
| medio | 1.04 | 1.25 | 1.20 | 0.82 | 1.07 | 0.61 | 0.56 | 1.77 | 0.74 | 1.05 | 1.44 | 0.71 |

rispetto al siero di sangue di persona sana. — *C* indica l'indice opsonico dell'essudato per rispetto al siero di sangue del ma-

| N. progressivo | Cognome e nome | Diagnosi e carattere dell'essudato | Fase in cui si trovava l'essudato | Esito della malattia | Data dell' inizio della malattia | Giorno in cui si fece la ricerca |
|---|---|---|---|---|---|---|
| VI | B. R. | Pleurite tubercolare. Liquido sieroso leggermente torbido con discreto sedimento fatto da cellule mononucleate grandi, medie e piccole, e discreto numero di polinucleati neutrofili | riassorbimento rapido | guarigione rapida | 22 apr. 1908 | 5 maggio |
| VII | F. P. | Pleurite tubercolare. Liquido sieroso emorragico, sedimento scarso con emazie, linfociti e scarsi polinucleati neutrofili | stazionario | guarigione abbastanza rapida | 25 aprile | 8 maggio |
| VIII | R. D. | Pleurite tubercolare. Liquido citrino limpido, sedimento scarsissimo costituito da emazie, da cellule mononucleate grandi, medie e piccole, e da discreto numero di polinucleati neutrofili | in aumento<br>riassorbimento | guarigione lenta | 1° dic. 1907 | 10 maggio<br>27 maggio |
| IX | B. A. | Pleurite tubercolare. Liquido citrino leggermente torbido, sedimento scarso fatto quasi esclusivamente da linfociti ed emazie | stazionario | guarigione un po' lenta | 4 aprile | 13 maggio |
| X | C. L. | Peritonite tubercolare. Liquido citrino limpido, scarsissimo sedimento fatto quasi esclusivamente da cellule mononucleate grandi, medie e piccole, emazie e rari polinucleati neutrofili | id. | durante la guarigione della peritonite fu colpita da pleurite sinistra | dic. 1907 | 15 maggio |

*NB.* — Nella tabella: *A* indica l'indice opsonico del siero di sangue del malato. — *B* indica l'indice opsonico dell'essudato per lato stesso. — *D* indica il rapporto fra l'indice opsonico del siero di sangue del malato e l'indice dell'essudato del malato stesso.

| Indice opsonico | Stafilococco | | | | Diplococco | | | | Bacillo di Koch | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* |
| del Wright | 0.99 | 0.65 | 0.66 | 1.52 | 0.88 | 0.50 | 0.56 | 1.76 | 0.75 | 0.71 | 0.94 | 1.05 |
| del Simon | 1.08 | 1.02 | 0.94 | 1 05 | 1.04 | 0.61 | 0.59 | 1.70 | 0.94 | 0.90 | 0.95 | 0.95 |
| medio | 1.04 | 0.83 | 0.80 | 1.28 | 0.96 | 0.55 | 0.57 | 1.73 | 0.84 | 0.80 | 0.94 | 1.00 |
| del Wright | 0.93 | 1.26 | 1.36 | 0.73 | 0.77 | 0.95 | 1.24 | 0.81 | 1 04 | 0.52 | 0.50 | 2.00 |
| del Simon | 0.94 | 1.22 | 1.29 | 0.77 | 1.06 | 1.16 | 1.09 | 0.91 | 0.91 | 0.61 | 0.67 | 1.49 |
| medio | 0.93 | 1.24 | 1.33 | 0.75 | 0.91 | 1.05 | 1.16 | 0.86 | 0.97 | 0.57 | 0.58 | 1.74 |
| del Wright | 1.09 | 0.73 | 0.66 | 1.49 | 0.82 | 0.28 | 0.34 | 2.92 | 0.93 | 0.91 | 0.97 | 1.02 |
| del Simon | 1.14 | 0.98 | 0.85 | 1.16 | 0.92 | 0.56 | 0.61 | 1.64 | 0.98 | 1.01 | 1.03 | 0.97 |
| medio | 1.11 | 0.85 | 0.75 | 1.32 | 0.87 | 0.42 | 0.47 | 2.28 | 0.95 | 0.96 | 1.00 | 1.00 |
| del Wright | 1.47 | 0.81 | 0.55 | 1.81 | 1.38 | 0.55 | 0.40 | 2.51 | 1.27 | 0.39 | 0.30 | 3.25 |
| del Simon | 1.12 | 1.01 | 0.90 | 1.11 | 1.43 | 0.63 | 0.44 | 2.27 | 1.25 | 0.75 | 0.62 | 1.66 |
| medio | 1.29 | 0.91 | 0.72 | 1.46 | 1.40 | 0.59 | 0.42 | 2.39 | 1.26 | 0.57 | 0.46 | 2.45 |
| del Wright | 1.00 | 1.34 | 1.34 | 0.74 | 1.27 | 1.04 | 0.82 | 1.22 | 1.15 | 2.36 | 2.04 | 0.48 |
| del Simon | 1.05 | 1.20 | 1.14 | 0.87 | 1.03 | 1.04 | 1.00 | 0.99 | 1.08 | 1.51 | 1.40 | 0.71 |
| medio | 1.02 | 1.27 | 1.24 | 0.80 | 1.15 | 1.04 | 0.91 | 1.10 | 1.11 | 1.93 | 1.72 | 0.59 |
| del Wright | 0.60 | 1.10 | 1.82 | 0.54 | 1.38 | 0.84 | 0.61 | 1.64 | 1.56 | 1.26 | 0.81 | 1.23 |
| del Simon | 0.80 | 0.93 | 1.15 | 0.86 | 1.05 | 0.96 | 0.91 | 1.09 | 1.12 | 1.01 | 0.89 | 1.10 |
| medio | 0.70 | 1.01 | 1.48 | 0.70 | 1.21 | 0.90 | 0.76 | 1.36 | 1.34 | 1.13 | 0.85 | 1.16 |

rispetto al siero di sangue di persona sana. — *C* indica l'indice opsonico dell'essudato per rispetto al siero di sangue del ma-

| N. progressivo | Cognome e nome | Diagnosi e caratteri dell'essudato o del trasudato | Fase in cui si trovava l'essudato od il trasudato | Esito della malattia | Data dell'inizio della malattia | Giorno in cui si fece la ricerca |
|---|---|---|---|---|---|---|
| XI | L. L. | Ascite da cirrosi epatica. Liquido citrino limpido, sedimento scarsissimo con poche emazie e cellule endoteliali | aumentante | morto il 18 aprile 1908 | genn. 1908 | 11 apr. 1908 |
| XII | B. G. | Pleurite staflilococcica in soggetto con setticopioemia stafilococcica. Liquido citrino piuttosto torbido con sedimento costituito per metà da polinucleati neutrofili e per metà da mononucleati grandi e medii | di aumento o di stazionarietà | morto il 29 aprile 1908 | 19 aprile | 24 aprile |
| | | | stazionarietà | | | 25 aprile |
| | | | riassorbimento | | | 26 aprile |
| XIII | R. R. | Pleurite diplococcica metapneumonica. Liquido leggermente torbido. Nel sedimento polinucleati neutrofili e cellule endoteliali | aumentante | operata di empiema il 23 aprile 1908 | 27 marzo | 5 aprile |
| | | Liquido leggermente torbido. Nel sedimento sono aumentati i polinucleati neutrofili | id. | | | 12 aprile |
| | | Liquido molto torbido con abbondantissimo sedimento di polinucleati in degenerazione | stazionario | | | 21 aprile |
| | | Liquido molto torbido con abbondantissimo sedimento di polinucleati in degenerazione | id. | | | 22 aprile |

*NB.* — Nella tabella *A* indica l'indice opsonico del siero di sangue del malato — *B* indica l'indice opsonico dell'essudato per lato stesso — *D* indica il rapporto fra l'indice opsonico del siero di sangue del malato e l'indice dell'essudato del malato stesso.

| Indice opsonico | Stafilococco | | | | Streptococco | | | | Diplococco | | | | Bacillo di Koch | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* |
| del Wright | 0.72 | 0.78 | 1.08 | 0.92 | .. | .. | .. | .. | 1.04 | 0.91 | 0.88 | 1.14 | 0.89 | 0.37 | 0.42 | 2.40 |
| del Simon | 0.86 | 0.90 | 1.06 | 0.95 | .. | .. | .. | .. | 0.95 | 0.97 | 1.02 | 0.98 | 0.92 | 0.42 | 0.45 | 2.19 |
| medio | 0.79 | 0.84 | 1.07 | 0.93 | .. | .. | .. | .. | 1.00 | 0.94 | 0.95 | 1.06 | 0.90 | 0.40 | 0.43 | 2.30 |
| del Wright | 2.40 | 3.35 | 1.39 | 0.71 | .. | .. | .. | .. | 0.72 | 0.47 | 0.64 | 1.53 | 0.94 | 0.29 | 0.30 | 3.24 |
| del Simon | 1.61 | 1.81 | 1.12 | 0.88 | .. | .. | .. | .. | 0.70 | 0.56 | 0.80 | 1.25 | 1.00 | 0.42 | 0.42 | 2.38 |
| medio | 2.00 | 2.58 | 1.25 | 0.80 | .. | .. | .. | .. | 0.71 | 0.51 | 0.72 | 1.39 | 0.97 | 0.36 | 0.36 | 2.81 |
| del Wright | 4.09 | 3.19 | 0.77 | 1.28 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| del Simon | 3.66 | 2.91 | 0.79 | 1.29 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| medio | 3.87 | 3.05 | 0.78 | 1.28 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| del Wright | 1.48 | 0.98 | 0.66 | 1.51 | .. | .. | .. | .. | 0.59 | 0.95 | 1.60 | 0.62 | .. | .. | .. | .. |
| del Simon | 1.42 | 1.01 | 0.71 | 1.40 | .. | .. | .. | .. | 0.71 | 1.12 | 1.57 | 0.63 | .. | .. | .. | .. |
| medio | 1.45 | 1.00 | 0.68 | 1.45 | .. | .. | .. | .. | 0.65 | 1.08 | 1.58 | 0.62 | .. | .. | .. | .. |
| del Wright | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 1.07 | 0.09 | 0.08 | 11.88 | .. | .. | .. | .. |
| del Simon | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 0.94 | 0.26 | 0.27 | 3.61 | .. | .. | .. | .. |
| medio | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 1.00 | 0.18 | 0.18 | 7.74 | .. | .. | .. | .. |
| del Wright | 1.61 | 0.72 | 0.44 | 2.23 | 0.88 | 0.06 | 0.07 | 14.66 | 1.23 | 0.03 | 0.02 | 41.80 | .. | .. | .. | .. |
| del Simon | 1.02 | 0.79 | 0.78 | 1.29 | 0.90 | 0.10 | 0.11 | 9.00 | 1.10 | 0.07 | 0.07 | 15.71 | .. | .. | .. | .. |
| medio | 1.32 | 0.75 | 0.61 | 1.76 | 0.89 | 0.08 | 0.09 | 11.83 | 1.17 | 0.05 | 0.05 | 28.35 | .. | .. | .. | .. |
| del Wright | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 0.80 | 0.00 | 0.00 | 80.00 | .. | .. | .. | .. |
| del Simon | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 0.57 | 0.00 | 0.00 | 57.00 | .. | .. | .. | .. |
| medio | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 0.68 | 0.00 | 0.00 | 68.50 | .. | .. | .. | .. |
| del Wright | 0.73 | 0.08 | 0.11 | 9.12 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 0.58 | 0.04 | 0.06 | 14.50 |
| del Simon | 0.83 | 0.03 | 0.03 | 27.66 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 0.97 | 0.08 | 0.08 | 12.12 |
| medio | 0.78 | 0.05 | 0.07 | 18.36 | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 0.77 | 0.06 | 0.07 | 13.31 |

rispetto al siero di sangue di persona sana. — *C* indica l'indice opsonico dell'essudato per rispetto al siero di sangue del ma-

| N. progressivo | Cognome e nome | Diagnosi e caratteri dell'essudato | Fase in cui si trovava l'essudato od il trasudato | Esito della malattia | Data dell'inizio della malattia | Giorno in cui si fece la ricerca |
|---|---|---|---|---|---|---|
| XIV | N. V. | Polisierosite diplococcica e polmonite crupale. Liquido sieroso torbido per presenza di diplococchi con pochissimo sedimento fatto da polinucleati neutrofili | aumentante | morto il 14 maggio 1908 | 1° maggio | 10 maggio |
| XV | G. M. | Pleurite bilaterale diplococcica metapneumonica. Liquido citrino leggermente torbido fatto da corpuscoli purulenti in via di degenerazione | id. | morta l'8 giugno 1908 | 1° maggio | 15 maggio |
| | | Liquido siero-purulento con sedimento abbondantissimo di pus | id. | | | 27 maggio |

*NB.* — Nella tabella *A* indica l'indice opsonico del siero di sangue del malato — *B* indica l'indice opsonico dell'essudato per lato stesso — *D* indica il rapporto fra l'indice opsonico del siero di sangue del malato e l'indice dell'essudato del malato stesso.

Per quel che riguarda le cifre ottenute calcolando l'indice opsonico secondo il Wright o secondo il Simon, diremo che spesso fra l'uno e l'altro vi è una certa corrispondenza; ma che in molti casi le differenze sono tali da non potersi affatto ritenere indifferente fare il calcolo in un modo piuttosto che in un altro. Non è però facile il dire quale dei due indici abbia maggior valore, perchè, se p. e. nel caso III, trattandosi di un individuo deperito con una pleurite tubercolare, è più probabile che, per quel che riguarda lo stafilococco ed il diplococco, corrisponda a verità l'indice del Wright che era più basso che non quello del Simon che si avvicinava alla norma, invece per altri casi si potrebbe dire il contrario. Il Wright e la sua scuola sostengono che, essendo la difesa dell'organismo dovuta alla fagocitosi, l'essenziale è vedere il numero maggiore o minore di germi fagocitati; mentre il Simon ed altri sostengono essere più importante vedere quanti sono i leucociti capaci di esercitare la fagocitosi, perchè il numero maggiore o minore di germi fagocitati può dipendere dal tempo durante il quale germi e leucociti riman-

| Indice opsonico | Stafilococco | | | | Streptocooco | | | | Diplococco | | | | Bacillo di Koch | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* | *A* | *B* | *C* | *D* |
| del Wright | 0.86 | 0.28 | 0.32 | 3.07 | .. | .. | .. | .. | 0.59 | 0.14 | 0.24 | 4.21 | 0.70 | 0.14 | 0.20 | 5.00 |
| del Simon | 0.90 | 0.39 | 0.42 | 2.30 | .. | .. | .. | .. | 0.82 | 0.22 | 0.27 | 3.56 | 0.88 | 0.23 | 0.27 | 3.82 |
| medio | 0.88 | 0.34 | 0.37 | 2.68 | .. | .. | .. | .. | 0.70 | 0.18 | 0.25 | 3.88 | 0.79 | 0.18 | 0.23 | 4.41 |
| del Wright | 0.77 | 0.06 | 0.07 | 12.83 | .. | .. | .. | .. | 1.36 | 0.08 | 0.05 | 17.00 | 1.05 | 0.17 | 0.16 | 6.17 |
| del Simon | 0.87 | 0.07 | 0.10 | 12.42 | .. | .. | .. | .. | 1.03 | 0.18 | 0.18 | 5.72 | 0.80 | 0.18 | 0.23 | 4.44 |
| medio | 0.82 | 0.06 | 0.08 | 12.62 | .. | .. | .. | .. | 1.19 | 0.13 | 0.12 | 11.36 | 0.92 | 0.18 | 0.19 | 5.30 |
| del Wright | 1.03 | 0.10 | 0.10 | 10.30 | .. | .. | .. | .. | 1.68 | 0.01 | 0.008 | 168.00 | 0.64 | 0.02 | 0.03 | 32.00 |
| del Simon | 1.16 | 0.18 | 0.15 | 6.44 | .. | .. | .. | .. | 1.68 | 0.02 | 0.01 | 84.00 | 0.88 | 0.05 | 0.06 | 17.60 |
| medio | 1.09 | 0.14 | 0.12 | 8.37 | .. | .. | .. | .. | 1.68 | 0.01 | 0.009 | 126.00 | 0.76 | 0.03 | 0.04 | 24.80 |

rispetto al siero di sangue del malato stesso — *C* indica l'indice opsonico dell'essudato per rispetto al siero di sangue del ma-

gono a contatto. Secondo noi, siccome il tempo di durata dell'esperienza ha importanza, non solo sul numero dei germi fagocitati, ma anche sul numero dei leucociti fagocitanti, così riteniamo che il meglio sarebbe prendere la media dei due indici, perchè in una battaglia, se è importante il numero dei combattenti, è anche importante il valore di ogni combattente. Prendendo la media dei due indici, si ha appunto il vantaggio di tener conto di ambedue questi fattori, e perciò nelle nostre tabelle calcolammo anche un altro indice che diremo indice opsonico medio.

Prima di discutere il valore delle cifre che si riferiscono agli essudati è opportuno fare alcune osservazioni sull'*indice opsonico del siero del sangue* dei nostri infermi, per vedere quale importanza, specialmente diagnostica e prognostica, si può attribuire a tale ricerca.

Per quel che riguarda le pleuriti tubercolari noi vediamo che l'indice opsonico fu basso nei casi I, II, III, V e VI ; ma che nei casi IV, VII, VIII (1ª ricerca) e IX fu normale, e nei casi VIII (2ª ricerca) e X anche su-

periore alla norma. Non si può però dire che le cifre più alte si siano avute nei malati che presentavano tendenza ad una più rapida guarigione, od in cui il liquido era in via di riassorbimento, chè i casi VIII e X tardarono a guarire molto più degli altri. Così pure non si può imputare la diversità dell'indice al fatto che alcuni infermi erano malati da un tempo più lungo ed altri da un tempo più breve, perchè p. e. nel caso V la malattia durava da 18 giorni e l'indice era basso, nel caso VI, che durava da soli 13 giorni, l'indice era meno basso, e nel VII, che durava pure da 13 giorni, era normale. Solo nei casi IV, VIII e X, che duravano da sei mesi, l'indice era in tutti normale od addirittura aumentato, senza che però ciò abbia influito sulla rapidità della guarigione, chè anzi i casi VIII e X furono i più lunghi a guarire anche dopo fatta la ricerca dell'indice opsonico, e nel X si presentò più tardi la complicazione di una pleurite sinistra. E si noti che in nessuno dei nostri casi esistevano altri focolari tubercolari in atto, che potessero influire sull'indice opsonico.

Però noi dobbiamo ricordare che molti autori, e tra essi lo stesso Wright, il Fornet, lo Jürgens ed altri, nella tubercolosi, più che alla bassezza dell'indice opsonico, dànno valore alle sue forti oscillazioni, dimostrabili con ripetuti esami. Da questo lato la maggior parte delle nostre ricerche non può prestarsi ad una discussione ; è però notevole l'osservare come p. e. nel caso III, in cui la determinazione dell'indice fu ripetuta varie volte a distanza di varî giorni l'una dall'altra, l'indice opsonico si sia conservato sempre molto basso, anche quando il liquido era quasi scomparso, mentre nel caso VIII si osservarono realmente delle oscillazioni, sebbene non molto notevoli.

Più importanti sono i risultati da noi avuti nelle setticemie stafilococciche e diplococciche. Nel B. (caso XII), affetto da setticopioemia stafilococcica, l'indice opsonico del siero del sangue era per lo stafilococco molto alto, ossia il 24 aprile era 2.00, il 25 aprile 3.87, il 26 aprile 1.45. Tale altezza nell'indice opsonico è in accordo colle idee del Wright, secondo il quale nelle infezioni localizzate l'indice opsonico suol essere basso, in quelle generalizzate alto. È anche notevole che nel nostro caso l'indice si andò abbassando coll'avvicinarsi dell'esito letale.

Per quel che riguarda i nostri malati affetti da pleuriti diplococciche metapneumoniche, noi vediamo che i loro indici opsonici in generale si possono anch'essi conciliare colle idee del Wright. Infatti nella R. (caso XIII) il 5 ed il 12 aprile, quando si avevano i segni di una infezione più generale, l'indice opsonico del siero di sangue era per il diplococco normale o poco superiore alla norma, mentre il 21 aprile, quando i sintomi generali erano scomparsi, e permaneva solo un empiema molto limitato, l'indice si abbassò. In accordo colle idee del Wright sta anche il caso XV, in cui l'indice opsonico per il diplococco si mostrò sempre alto, ed aumentò col

progredire della malattia. Orbene in questa inferma, che fu sempre grave, la setticemia diplococcica a mano a mano diede luogo ad empiema a destra, poi ad empiema a sinistra, poi a peritonite purulenta, che uccise l'inferma 12 giorni dopo l'ultima delle nostre ricerche. Invece un comportamento poco conforme alle idee del Wright si ha nel nostro caso XIV, di polisierosite e polmonite da diplococco, in cui nonostante l'infezione generalizzata, l'indice era basso.

Ma la dottrina del Wright ha un altro assioma molto importante, che noi dobbiamo discutere, e che riguarda la specificità delle opsonine. Un ammalato, colpito da una infezione locale o generale, presenterebbe una modificazione delle opsonine del suo sangue solo per il germe specifico di quella infezione, mentre il suo indice opsonico per gli altri germi rimarrebbe inalterato.

Tale specificità delle opsonine non fu da noi riscontrata. Essa, per quel che riguarda le pleuriti tubercolari, parrebbe aversi nei casi I, II, V e forse anche nel VI, però nei casi VII, VIII e IX l'indice opsonico presenta lo stesso comportamento per i tre germi sperimentati, e nei casi IV e X, indubbiamente determinati dal bacillo di Koch, seguendo il criterio della specificità delle opsonine si sarebbe dovuto invece far diagnosi di pleurite, rispettivamente di peritonite stafilococcica, perchè l'indice opsonico era basso solo per lo stafilococco.

Nel malato affetto da setticopioemia stafilococcica (caso XII) si ha un accenno alla specificità nel senso, che mentre l'indice per lo stafilococco era altissimo, quello per gli altri germi era normale od un po' basso. Però anche qui ci fu un giorno nel quale l'indice diplococcico era basso, mentre quello stafilococcico non era molto aumentato, cosicchè colla teoria del Wright si sarebbe stati in dubbio se ammettere una infezione generalizzata da stafilococco, od una limitata da diplococco. Eppure le culture, sia dal sangue dell'infermo, sia dall'essudato pleurico, ci dimostrarono che l'infezione non era mista, ma puramente stafilococcica.

Quanto ai casi di infezione da diplococco diremo che nella nostra osservazione XIII non vi è affatto specificità nella modificazione degli indici opsonici, nella XVI vi è appena un accenno ad essa, nella XV si ebbero bensì indici opsonici alti per il solo diplococco, ma in essa l'indice per il bacillo di Koch presentò oscillazioni piuttosto ampie, le quali avrebbero potuto anche far ritenere la forma di natura tubercolare.

Dalle nostre ricerche siamo quindi obbligati a concludere col Simon, col Mc Farland, coll'Engle e con altri che la specificità delle opsonine non è affatto costante, e che quindi su essa non è prudente fondare un giudizio diagnostico.

Ed ora viene spontanea una domanda. Ammettendo che non esista la

specificità delle opsonine, e che non sempre nelle infezioni le oscillazioni dell'indice opsonico abbiano le caratteristiche ammesse dal Wright, quale valore potrà avere la determinazione dell'indice opsonico negli essudati? Può essa cioè considerarsi *a priori* inutile? Non lo si può dire per varie ragioni: anzitutto non si può negare che in un individuo normale il potere fagocitario del suo sangue finchè egli rimane sano, sia costante o quasi costante, mentre se viene colpito da una infezione il suo indice opsonico, sebbene non sempre in modo specifico, in generale si modifichi. Solo che, siccome anche nei sani l'indice opsonico non è per tutti uguale, così, per dar peso alle modificazioni non molto forti, converrebbe conoscere per ogni individuo l'indice di quando era sano. Nelle nostre ricerche però, avendo studiato non solo l'indice opsonico dell'essudato, ma anche quello del siero del sangue del malato stesso, noi potremo paragonare quello non coll'indice di un sano, ma con quello del malato stesso, ed in tal modo potremo molto esattamente giudicare se, a seconda delle varie forme di pleurite e dei varî stadi di essa, le proprietà fagocitarie del siero del sangue si trasmettono più o meno al siero dell'essudato. In secondo luogo, se è vero che il siero di sangue di persone infette ben raramente mostra una modificazione specifica dell'indice opsonico, potrebbe darsi che tale specificità fosse più frequente nell'essudato, il quale è in rapporto più diretto coi germi che lo hanno prodotto.

Però chi guarda le nostre tabelle vedrà subito come, per quel che si riferisce alla diagnosi differenziale, fra essudati e trasudati, la ricerca del potere opsonico non fornisca alcun criterio utile. Tanto i trasudati quanto gli essudati possono avere un comportamento analogo, potendo in ambedue passare le opsonine nella stessa quantità in cui sono contenute nel sangue od in quantità minore. Fanno eccezione solo gli essudati molto corpuscolati, e specialmente quelli da diplococco, ma in tali condizioni la diagnosi differenziale coi trasudati non è mai dubbia e si può fare facilmente, e, quel che più conta, più sicuramente con mezzi di laboratorio molto più semplici ed esatti.

Venendo poi a discutere se negli essudati esista una certa specificità nelle modificazioni del loro contenuto opsonico, la quale possa venir utilizzata per la diagnosi etiologica, dobbiamo distinguere i nostri casi a seconda del germe che li ha prodotti, e, come dicemmo, mettere in rapporto l'indice opsonico dell'essudato, sia con quello del sangue di persona sana, sia con quello del sangue del malato stesso.

Considerando prima l'indice opsonico degli essudati sierosi tubercolari, calcolato per rispetto al potere fagocitario del siero di sangue del malato stesso, noi vediamo che nei casi II, IV e III (3ª ricerca) gl'indici opsonici dell'essudato per i tre germi sperimentati erano press'a poco uguali tra loro, ed anche a quello del siero di sangue del malato. Invece nel caso V, mentre l'indice per

lo stafilococco e quello per il bacillo di Koch erano alquanto superiori a quello del sangue, invece per il diplococco era inferiore; nel caso VI ed VIII (1ª ricerca) l'indice per il bacillo di Koch era eguale a quello del sangue, ma inferiore a questo per lo stafilococco e per il diplococco; nel caso VII era superiore per lo stafilococco e diplococco, e molto inferiore per il bacillo di Koch; nel caso IX era normale per il diplococco, un po' superiore per lo stafilococco, molto superiore per il bacillo di Koch; nel caso X era molto superiore per lo stafilococco, inferiore per il diplococco, quasi normale per il bacillo di Koch; nel caso VIII (2ª ricerca) era bassissimo per tutti tre i germi. Adunque il comportamento è variabilissimo e non segue alcuna regola fissa, nè è in rapporto colla fase della malattia. Infatti i casi più recenti sono il V, il VI ed il VII, in cui la malattia datava da 19, rispettivamente 13, rispettivamente 13 giorni; i più antichi sono il IV, l'VIII ed il X in cui il versamento sieroso datava da circa 6 mesi. Orbene tanto nell'un gruppo quanto nell'altro esistono indici opsonici alti, normali o bassi, a seconda dei varî germi sperimentati; ma per un dato germe le cifre che furono alte nell'uno, sono basse nell'altro, e viceversa.

Nè la diversità dell'indice dipende dalla fase di aumento, di stazionarietà o di assorbimento, in cui l'essudato si trova; poichè, tanto nei liquidi in aumento (casi VII ed VIII 1ª ricerca), quanto in quelli stazionarî (casi I, III (1ª e 2ª ricerca) IV, IX e X), quanto in quelli in via di riassorbimento (II, III 3ª ricerca, V, VI ed VIII 2ª ricerca) il comportamento dell'indice è press'a poco uguale, sia che lo si consideri per rispetto ad ogni singolo germe, sia che lo si riguardi nel suo complesso.

Anche considerando gli indici per rispetto alla rapidità colla quale avvenne il riassorbimento e la guarigione, non si ha alcuna regola fissa.

Finora abbiamo considerato l'indice opsonico degli essudati tubercolari calcolato per rispetto a quello del siero di sangue dei malati stessi. Ora bisogna considerarlo rispetto a quello del siero di sangue di una persona sana, ossia bisogna considerare il contenuto *assoluto* in opsonine degli essudati, non quello relativo. Neanche sotto questo rapporto vi sono modificazioni caratteristiche a seconda che si tratti di essudati antichi o recenti. Infatti nei casi V, VI e VII, in cui l'essudato datava da pochi giorni, l'indice opsonico per il bacillo di Koch era basso, mentre quello per gli altri germi era normale, o diminuito. Nei tre casi più antichi (IV, VIII e X), l'indice era in generale normale per il bacillo di Koch e normale ma più spesso diminuito per gli altri germi; negli altri casi, in cui l'essudato non era nè troppo recente, nè troppo antico, si ebbe in generale indice basso per il bacillo di Koch, che però nel caso IX era invece molto aumentato; e comportamento variabile per gli altri germi. Anche a seconda che il liquido era nella fase di formazione, di stazionarietà, o di riassorbimento, il suo con-

tenuto *assoluto* in opsonine fu variabilissimo per tutti i germi; e nel caso VIII, durante una riacutizzazione del processo, mancò quella bassezza dell'indice opsonico che talora avevamo osservato negli essudati in via di formazione.

Un fatto, che forse potrà aver valore se verrà confermato, è che nel caso VIII l'indice opsonico dell'essudato per il bacillo di Koch presentò, nelle varie ricerche, forti oscillazioni, le quali ricordano quelle che furono messe in evidenza per il siero di sangue dei tubercolosi.

Questi nostri risultati sugli essudati tubercolari non confermano quindi quelli del Wright e del Reid, secondo i quali il liquido della cavità peritoneale di un individuo affetto da peritonite tubercolare può non contenere le opsonine per il bacillo di Koch. Noi non abbiamo esperienza per dire se ciò possa accadere nei primissimi giorni di formazione dell'essudato, ma dal complesso delle nostre ricerche ci pare di poterlo escludere; forse un comportamento simile potrà osservarsi nel siero centrifugato degli ascessi freddi, come risulterà da quanto andremo in seguito esponendo, ma non certo negli essudati sierosi. Quanto poi all'altra asserzione del Wright e del Reid, che cioè negli essudati sierosi tubercolari possa aversi una diminuzione dell'indice opsonico *solo* per il bacillo di Koch, e non per gli altri germi, noi, in base alle nostre ricerche, non la crediamo giusta, almeno per la enorme maggioranza dei casi.

(*Continua*).

---

II.

Istituto di scienze biologiche - Sezione di patologia generale
Direttore prof. De Michele

# Del modo di comportarsi del glicogene epatico nella inanizione

per il dott. C. FONZO, assistente.

Nella letteratura concernente le ricerche sul glicogene, uno dei punti non ancora ben chiariti ed intorno al quale esistono non poche controversie, è rappresentato dal modo di comportarsi del glicogene epatico negli animali digiunanti.

La prima opinione, sostenuta principalmente da Luchsinger (1), fu che il glicogene epatico diminuisce nella inanizione, e sparisce alcuni giorni prima della morte negli animali erbivori, prima che nei carnivori, e negli omeotermi prima che in quelli eterotermi: secondo lo stesso autore, le rane a digiuno perdono il glicogene del fegato dopo tre a sei settimane.

A conclusioni identiche pervenne Otto (2), il quale, in un coniglio del

peso di kg. 1.718 trovò che, dopo quattro giorni di digiuno, il glicogene contenuto nel fegato era in proporzioni invalutabili.

Külz (3) in un kg. di fegato, preso da 13 conigli dopo sei giorni di digiuno, non trovò che gr. 0, 123 di glicogene; e risultati analoghi ottenne nelle ricerche sul fegato di polli sottoposti a digiuno, poichè dopo tre a sei giorni la percentuale di glicogene epatico era ridotta a proporzioni insignificanti. Trovò invece che nel cavallo alimentato con carboidrati, dopo alcuni giorni di digiuno, il glicogene epatico superava quello muscolare.

Athanasiu (4) ha dimostrato che il fegato delle rane raccolte in estate, quando l'alimento viene a mancare, contiene meno glicogene, che quello delle rane durante l'inverno.

Pflüger (5) ritiene che il glicogene del corpo diminuisce rapidamente nei primi giorni di digiuno e lentamente in un periodo successivo.

Aldehoff (6) infine trovava che il glicogene dei muscoli, del cuore e del fegato del cavallo, anche dopo nove giorni di digiuno, era in quantità apprezzabile.

Successivamente queste idee vennero a modificarsi, poichè dalle ricerche di Schiff (7), di Aeby (8), di Voit (9) e principalmente da quelle di Pflüger (10) risultò che la formazione di glicogene perdura nella inanizione, fino a determinare un aumento del contenuto di questo corpo nell'organismo.

La contraddizione esistente tra i risultati conseguiti dai primi ricercatori e quelli ottenuti da questi ultimi, e più ancora tra le conclusioni differenti cui pervenne lo stesso Pflüger, in due tempi diversi, mi hanno determinato a studiare il modo di comportarsi del glicogene del fegato nella inanizione, servendomi costantemente di uno dei metodi più esatti, e circondandomi di tutte le precauzioni, affine di evitare cause di errori.

È ovvio infatti supporre che i metodi impiegati dai primi ricercatori siano stati quelli di Brücke e di Külz, che l'esperienza ha dimostrati non scevri di errori; e che non tutti si son serviti degli stessi animali, nè hanno seguìto metodicamente le varie fasi della glicogenesi epatica, dall'inizio dello esperimento fino alla morte per inanizione.

Lo scopo che mi son prefisso pertanto è stato appunto di studiare le diverse fasi, che subisce il glicogene del fegato, in animali della medesima specie sottoposti a digiuno assoluto; ed a tal uopo mi son servito delle rane e propriamente delle due varietà più comuni, *rana viridis* e *rana esculenta*, di cui ho fatto raccogliere parecchie centinaia, quasi contemporaneamente, nel mese di luglio dello scorso anno.

Per essere sicuro che gli animali restassero completamente digiuni, li ho tenuti in grandi vasi di argilla, umidi, ma senz'acqua. Quindi a diversi intervalli ho ucciso una certa quantità di dette rane battendole fortemente sul cranio; ed immediatamente, mentre gli animali erano ancora palpitanti,

ne ho aperta la cavità addominale; ho asportato rapidamente il fegato; l'ho pesato, ed ho proceduto alla determinazione del glicogene servendomi del metodo di Pflüger (11), riconosciuto generalmente come il più esatto.

Dal quadro che segue si possono rilevare le oscillazioni che il glicogene epatico ha subìte nello spazio di 32 giorni.

| Serie | Periodo di digiuno | Peso del fegato | Percentuale di glicogene |
|---|---|---|---|
| 1ª | Appena portate . . . | gr. 26, 30 | 0, 282 |
| 2ª | Appena portate . . . | gr. 27, 50 | 0, 266 |
| 3ª | 3 giorni . . . . . . . | gr. 25, 10 | 0, 094 |
| 4ª | 8 giorni . . . . . . . | gr. 23, 50 | 0, 170 |
| 5ª | 13 giorni . . . . . . | gr. 22, 25 | 0, 420 |
| 6ª | 15 giorni . . . . . . | gr. 20, 35 | 1, 830 |
| 7ª | 16 giorni . . . . . . | gr. 25, 05 | 1, 946 |
| 8ª | 22 giorni . . . . . . | gr. 20, 87 | 2, 037 |
| 9ª | 27 giorni . . . . . . | gr. 15, 95 | 1, 001 |
| 10ª | 32 giorni . . . . . . | gr. 14, 25 | 0, 072 |

Da questo si rileva che il glicogene, che nelle rane fresche da poco raccolte dallo stagno, oscillava tra 0, 266 e 0, 282%, con una media di 0, 274%, tende progressivamente a diminuire col digiuno fino all'ottavo giorno; ed aumenta progressivamente del pari dall'ottavo al ventiduesimo giorno, in cui raggiunge proporzioni veramente considerevoli; ma dal ventiduesimo giorno ricomincia a diminuire, e la diminuzione è non meno notevole dell'aumento.

Sarebbe stato mio desiderio seguire ancora tutte le fasi della diminuzione del glicogene fino alla scomparsa totale; ma non mi è stato possibile, giacchè le rane — forse a causa della stagione — non resistevano al di là di un mese e qualche giorno: e d'altra parte non volevo riprendere gli esperimenti in altra epoca, essendo noto che in autunno le rane sono molto più nutrite che non siano in estate.

Quale interpretazione può darsi a questo modo di comportarsi del glicogene epatico nel digiuno?

I risultati sperimentali di tutti gli autori che si sono occupati dell'argomento, concordano nel ritenere il glicogene come un prodotto di trasformazione dei corpi proteici e proteidi, non che del grasso e dei carboidrati ingeriti con gli alimenti; sicchè logico sarebbe che nel digiuno si verificasse diminu-

zione ininterrotta e progressiva di questo corpo nel fegato, fino alla scomparsa totale. Se aumento c'è, dal momento che questo non è imputabile ad ingestione di sostanze alimentari, non può trarre origine che da due sorgenti: o da processi di disintegrazione degli elementi organici, o da cessione al fegato di glicogene da parte degli altri organi e tessuti, che lo contengono. A chiarire questo punto occorrerebbe studiare contemporaneamente alla glicogenesi epatica anche quella dei muscoli, i quali dopo il fegato rappresentano il tessuto più ricco di questa sostanza. A questa ricerca attende attualmente il mio maestro prof. De Michele; ma frattanto, dai risultati che Egli ha finora ottenuti e che si è compiaciuto di comunicarmi, si deduce che l'eccesso di glicogene epatico non proviene dai muscoli.

Ove si rifletta poi che, per i lavori di Katsurada (12), De Michele (13), ecc. glicogene si è rinvenuto dai suddetti autori nei leucociti in fase degenerativa, sorge legittimo il dubbio che questo non sempre sia indice di buone condizioni trofiche; ma che possa rappresentare altresì uno stato di disintegrazione o per lo meno di decadimento del trofismo cellulare; vale a dire il risultato di uno sdoppiamento della molecola proteica del citoplasma.

Al prof. De Michele che ha diretto e controllato il mio lavoro vada la mia gratitudine.

## BIBLIOGRAFIA

(1) Paladino: *Istituzioni di Fisiologia*. Napoli, 1904.
(2) Richet: *Dictionnaire de phisiologie*, tom. VIII, pag. 325.
(3) *Beitraeje zur Kentnnis des glycogenes*, 1891, pag. 20, Marburg.
(4) *Archives generale de physiologie*, 1899, vol. 74, pag. 561.
(5) Richet: loc, cit. pag. 334.
(6) Id.
(7) Id.
(8) Id.
(9) Id
(10) Id.
(11) Id.
(12) Id.
(13) *La reazione iodica nei leucociti*. Giornale Internazionale delle Scienze Mediche, 1905.

III.

SCUOLA DI NEUROPATOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. G. MINGAZZINI

# Ricerche sulla sensibilità cutanea dell'uomo

per il dott. GIUSEPPE CALLIGARIS, assistente.

*(Continuaz. e fine, v. fasc. 10).*

## RICERCA DI LINEE.

Ho già accennato nella parte generale, come dopo aver segnato sulla cute qualche linea iperestesica di primo ordine, anche quando il segno veniva poi ad arte celato, altre e corrispondenti se ne potevano trovare, che rappresentavano la diretta continuazione delle prime. Se mi fossi chiesto in quali proporzioni si verificava questo fatto, avrei risposto a me stesso che accadeva nel 70 % dei casi all'incirca.

Quando poi succedeva l'errore, questo costituiva per me un fenomeno non meno interessante perchè pur esso era per così dire sistematizzato, ed avveniva secondo una data legge ed un dato ordine. Mi risultava infatti quanto segue: se, poniamo nel 70 % delle prove, le due linee di primo ordine, distanti fra loro 12 millimetri ad un dipresso, corrispondevano perfettamente colle prime segnate ad egual livello, nel 20 % coincidevano invece col prolungamento delle linee intermedie di secondo ordine, decorrenti nel mezzo delle linee di primo ordine e passanti perciò, secondo le mie vedute, per il punto centrale di un quadrato.

Nell'altra piccola proporzione del 10 % venivano a cadere sul prolungamento delle altre linee (che possiamo per il momento chiamare di terzo ordine) poste fra quelle di primo e le ultime ricordate di secondo ordine, ma sempre ad eguale distanza fra le une e le altre (v. fig. n. 2).

1º
3º
2º

FIG. 2.

Ho voluto fare a bella posta qualche altra ricerca che ho compiuto in 4 sedute, facendo 5 prove per serie. In due sedute usai lo stimolo termico per il freddo (grafite), nelle altre due lo stimolo dolorifico (spillo). Una volta ricercavo due o più

linee trasverse, un'altra due o più linee longitudinali. Segnavo sul mio soggetto due di queste linee per un tratto di circa due centimetri; le coprivo con un apparecchio, che cercavo ad arte di disporre in modo che io non potessi avere più alcun punto di ritrovo per la sede esatta delle linee sottostanti, che solo potevo presumere essere situate all'incirca in una data direzione e presso a poco ad un dato livello del segmento dell'arto. In corrispondenza del margine libero dell'apparecchio protettore, riprendevo dall'alto al basso o dal basso all'alto la ricerca di nuove linee, che venivo segnando per breve tratto. Toglievo poi lo schermo, ad osservare se e quale rapporto di continuità avessero queste seconde colle prime. Spesso accadeva che potevo considerare le relazioni esistenti fra una o due linee soltanto, perchè avevo cominciato la ricerca troppo in alto o troppo in basso, a livello cioè delle linee sopra o sottostanti a quelle celate e disegnate per prime.

Riferisco i risultati:

I serie. — Linee trasverse - iperestesia per il freddo:

Corrispondenza colla linea di prim'ordine . . . . . . . . . . . . 4 volte
Id. id. second'ordine . . . . . . . . . . . 1 volta

II serie. — Linee longitudinali - iperestesia per il freddo:

Corrispondenza colla linea di prim'ordine . . . . . . . . . . . . 3 volte
Id. id. second'ordine. . . . . . . . . . . . . 2 »

III serie. — Linee trasverse - iperestesia per il dolore:

Corrispondenza colla linea di prim'ordine . . . . . . . . . . . . 3 volte
Id. id. second'ordine. . . . . . . . . . . . . 1 volta
Id. id. terz'ordine . . . . . . . . . . . . . . 1 »

IV serie. — Linee longitudinali - iperestesia per il dolore:

Corrispondenza colla linea di prim'ordine. . . . . . . . . . . . . 3 volte
Id. id. second'ordine. . . . . . . . . . . . . 1 volta
Id. id. terz'ordine . . . . . . . . . . . . . . 1 »

Si potrebbe domandare perchè non ho colpito nel segno ogni volta, come succede quando le linee sono tutte scoperte e vengono tracciate ininterrottamente. Ho già avvertito, che se per caso in una prima o seconda prova non si rinviene un punto iperestetico lungo la linea, bisogna insistere nella ricerca perchè il fatto principale non è già la sua assenza nei primi esperimenti, ma la sua presenza e costanza nei successivi. Poco importa l'osservare che non si è, per esempio, rinvenuto, o per meglio dire, che non è stato accusato durante 2-3-4 tocchi ripetuti: l'importante è, che ci sia e a suo posto. Se poi per un contatto non uniforme o per un passo troppo distanziato dello spillo o della matita, oppure per un istante di distrazione del soggetto la linea di prim'ordine viene sorpassata, allora in genere succede che questi percepisce per prima quella di second'ordine, rimanendo esclusa la intermedia

di terz'ordine. Percepito un punto di una linea, si verifica questo fatto, che su di quella viene rivolto dall'esaminato il centro di mira della sua coscienza ed è difficile, che egli accusi nella stessa prova l'iperestesia di altre linee contigue. Qualora però, dopo avvenuto l'errore, lo si richiami sulla sensibilità trascurata della linea di prim'ordine, invitandolo a paragonarla con quella solo avvertita della linea di second'ordine, allora, almeno così risulta dalle mie indagini, egli si ravvede, per così dire, del suo fallo incosciente e attribuisce un'iperestesia di grado maggiore alla linea di prim'ordine, che non sa spiegarsi perchè prima non aveva percepita.

Una quinta ed ultima seduta ho dedicato alla ricerca dei segmenti circolari. A cominciare dal lato ulnare, stando l'antibraccio del soggetto pronato, ad un livello qualunque, cercavo con i soliti mezzi un punto iperestetico per il freddo, che segnavo come tutti gli altri adiacenti sopra una linea trasversale. Giunto al lato radiale, mentre il segmento dell'arto veniva supinato, continuavo la stessa ricerca sulla sua faccia anteriore, fino ad arrivare di nuovo al lato ulnare.

In cinque prove, quattro volte potei tracciare un anello perfetto, venendo il segno dell'ultimo tocco a corrispondere perfettamente con quello del primo, da me non veduto più dopochè l'arto era stato ruotato.

## Le linee ipoestesiche. La prova dell'etere.

Già fin dai primi tempi di queste ricerche avevo osservato, come accennai più sopra, che nei territorî cutanei in cui la sensibilità era diminuita per effetto di una alterazione funzionale od organica, si potevano trovare, collo stesso metodo di ricerca, delle linee ipostesiche corrispondenti per la loro distanza e la loro sede a quelle iperestesiche (che io chiamo di prim'ordine) e che si trovano in località simmetriche in cui la sensibilità è integra. Questo nuovo reperto era anzi fin da principio stato sufficiente ad escludere, che la sommazione degli stimoli avesse avuto alcuna parte nella determinazione della linea iperestesica non solo, ma aveva concorso ad avvalorare il mio sospetto, che quest'ultima potesse in realtà rappresentare un qualche limite di passaggio e di differenziazione. Non è mio intendimento di dire ora dei diversi casi in cui ho notato questo fatto, e sul quale dovrò ritornare quando parlerò delle ipoestesie in genere ed in ispecie di quel fenomeno, che io ho chiamato « la polarizzazione dell'anestesia isterica ».

Per me non c'era quasi dubbio che le linee longitudinali o trasversali, rispettivamente iper od ipoestesiche nel sano e nel malato, si corrispondessero esattamente per la loro sede, perchè più di una volta dei punti anatomici di repère me ne avevano fornita la dimostrazione. Ho voluto però tentare un qualche altro mezzo ed escogitare un qualche artifizio, per avere, qualora fosse possibile, una prova più patente. E l'esperimento è stato di una semplicità grande. Ho ricercato sulla regione anteriore dell'antibraccio del mio soggetto di esame, due linee trasversali di prim'ordine; anzi, siccome già in parte esistevano segnate da qualche giorno, non ho fatto altro che verificarne la sede esatta ed immutata e prolungarle d'ambo

I signori medici abbonati al *Policlinico* possono richiedere tutte le specialità, libri strumenti, ecc., annunziati sulla copertina del giornale, all'*Agenzia del Policlinico* in R

i lati di qualche centimetro. Alla solita prova della « puntura strisciata » si rivelano in tutto il loro decorso costituite da punti iperestetici, come risulta dalle pronte risposte dell'esaminato, che sta come sempre ad occhi chiusi. In corrispondenza del loro mezzo, determino l'anestesia d'una banda cutanea, frizionando per qualche momento la parte con del cotone imbevuto d'etere solforico. Ripetendo allora la ricerca, trovo che sulla direzione esatta delle linee iperestesiche laterali e sul loro prolungamento perfetto, dove prima esisteva il segno che il solvente ha cancellato, al passaggio superficiale della punta dello spillo, viene accusata una repentina diminuzione della sensazione già del resto fatta ottusa, in tutto quel territorio, dall'azione dell'anestetico (vedi fig. n. 3).

+ — +

a

+ — +

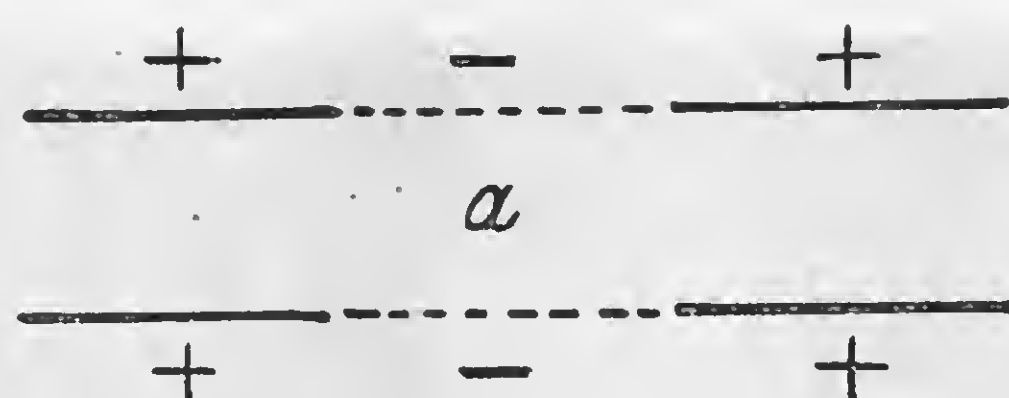



FIG. 3.

a - Anestesia provocata dall'etere.
+ - Linea iperestesica.
— - Linea anestesica.

Le due linee laterali, sempre iperestesiche, anzi assai più iperestesiche di prima quasi per un effetto irritativo a distanza prodotto dall'agente chimico, sono così riunite come da un ponte, da una linea intermediaria nettamente anestesica in confronto delle parti circostanti.

## La prova del compasso.

Ecco due linee trasverse, che ho disegnato in questo soggetto il quale è ben educato all'esame, e sulle cui risposte pronte e sicure io posso ben fare affidamento. Vennero dapprima ricercate coll'impiego degli stimoli termici (freddo) e verificate poi coll'uso di stimoli dolorifici (puntura dello spillo).

Se vero fosse, che la cute sottostante a queste due linee che vi ho tracciato si differenzi dalle parti immediatamente limitrofe per una iperestesia speciale e sia pur minimale, qualora due punte di un compasso, divise da un'eguale distanza che quelle, venissero con tocchi uniformi fatte discendere verso i loro segni, quando vi arrivano contemporaneamente a contatto, dovrebbero dare all'esaminato una qualche sensazione differente.

Così ho pensato, ed il supposto ha ricevuto piena conferma dall'esperimento.

Le linee esattamente ricercate hanno la distanza di 11 millimetri. Prendo un compasso dalle punte di avorio, che allontano fra loro di un eguale spazio, lo appoggio obliquamente sulla cute in senso parallelo alle linee stesse e così disposto, che la punta superiore stia al di sopra di esse e quella inferiore si trovi qualche millimetro al di sotto della linea superiore. Muovendo di qualche passo l'istrumento in senso orizzontale, ne comprimo lievemente le punte finchè, se ciò è possibile, l'osservato ne accusi la duplice percezione ed allora le faccio discendere con tocchi staccati ed avvicinati, *uniformemente intensi*. Quando giungono ambedue e

simultaneamente in corrispondenza delle linee (v. fig. n. 4) il soggetto (che tiene gli occhi chiusi) avverte un passaggio, una differenza, una modificazione brusca. Le due punte si sono confuse in una sola e la netta sensazione del loro contatto, all'opposto di quanto si sarebbe supposto *a priori*, si è fatta più debole, è divenuta più ottusa, si è quasi spenta. Oltrepassato il limite, essa di nuovo si intensifica e di nuovo si presenta la ricognizione del doppio tocco.

In causa della piccola apertura delle due punte, non è sempre facile, anche comprimendole sulla pelle e muovendole, che l'esaminando riconosca i due contatti. In questo caso richiamo la sua attenzione soltanto sulle eventuali differenze che egli può percepire, in un dato momento, nell'intensità dei regolari e leggerissimi

FIG. 4.

tocchi, che gli vengono impressi sulla cute. Non devesi insistere molto nella ricerca sulla stessa sede, perchè il soggetto si confonde. Le prime prove sono le più sicure.

Ho ripetuto l'esperimento su 15 individui sani, con 12 risultati positivi e tali considero tutti quei casi nei quali, in corrispondenza delle due linee, venne accusata una differenza di sensazione ed in qualunque modo avvertito un mutamento. Nove volte si è verificato un cambiamento in meno, per ciò che riguarda l'intensità del tocco, come risulta dalla mia prima esperienza. Trascrivo dalle mie note le stesse parole con cui i soggetti d'esame (in gran parte persone colte) qualificavano la differenza: « Le due punte si confondono in una — se prima pungono poi toccano — la sensazione si ottunde — la sensazione diviene indistinta — il contatto diminuisce — il contatto si perde, ecc. ». Negli altri tre casi veniva egualmente riconosciuto « un passaggio » se nonchè un esaminato sentiva sopra le linee una sola punta più forte, un altro avvertiva una sensazione speciale indefinibile, per il terzo « i due tocchi si confondevano in una puntura unica come su carne viva ».

Ho fatto infine la prova sopra due ammalati, dei quali uno presentava una zona iperestesica di natura isterica; l'altro, colpito da atrofia muscolare del tipo

Charcot-Marie, un'ipoestesia nell'estremità distali degli arti superiori. Nel primo caso, su due linee iperestesiche, la percezione prima accusata delle due punte si tramutava nella percezione di una punta sola ma più penetrante, nel secondo, su due linee ipoestesiche veniva riconosciuta chiaramente la diminuzione brusca di un contatto unico.

## Intorno ad alcune zone di Head.

Il fatto già noto da lungo tempo, che il dolore nelle affezioni viscerali oltre che limitarsi all'organo ammalato spesso si diffonde in altre sedi e che veniva dagli antichi semplicemente considerato come un fenomeno di « simpatia » o vagamente interpretato come l'effetto di anastomosi più o meno ipotetiche dei tronchi nervosi, pare abbia attirato più da vicino l'attenzione di Ross nel 1888 e poi di Mackenzie nel 1892. Il primo osserva che il dolore *somatico*, come lui lo chiama, associato a quello veramente *splancnico*, assume secondo la descrizione dei malati una disposizione segmentaria, lo riferisce alla possibile influenza dei rami comunicanti del simpatico, ed ammette che esso sia in rapporto con quelle stesse radici spinali, colle quali si mettono appunto in relazione le fibre simpatiche irritate dalla lesione primaria dell'organo colpito. Il secondo, anzichè por mente ai disturbi subiettivi dell'ammalato, entra in un campo più positivo e descrive le iperestesie cutanee, che accompagnano il dolore causato dalle malattie viscerali. Subito dopo, nel 1893 Head inizia le sue pubblicazioni, riportando il risultato delle sue importanti ricerche sullo stesso argomento. Egli trova, analizzando il dolore nel corso delle affezioni gastriche prima e di quelle degli altri organi poi, che esso va spesso unito ad una ipersensibilità che colpisce determinate zone cutanee, dentro le quali esistono dei punti più specialmente dolorosi, che con quelle assumono definiti rapporti.

L'iperestesia di queste zone non è tattile, ma termica e dolorifica; i loro confini sono costanti e sono netti, i riflessi cutanei sono esagerati nel loro dominio. Però, notisi bene, esse non hanno sempre margini regolari ma quelli propri di ciascuna s'intromettono in quelli della soprastante o sottostante, per modo da essere gli uni agli altri complementari, corrispondendosi perfettamente senza embricarsi, come invece succede, secondo Sherrington, per le zone radicolari della sensibilità tattile.

L'Head riporta delle numerose figure, nelle quali rappresenta coi loro punti di iperestesia massima la forma ed i limiti di questi territori, ed anzichè pensare, come Ross aveva ammesso, che fossero in rapporto coll'innervazione radicolare, giudica che essi siano l'esponente cutaneo dei diversi piani midollari. Non si trattava dunque, secondo lui, di bande rizomeriche, ma di campi mielomerici.

Noi così pensiamo, dice il clinico inglese, che il midollo sia decomponibile in tanti segmenti naturali.

L'eccitamento che si diffonde da un organo malato, viene trasmesso attraverso le vie del simpatico che se ne dipartono, ad uno di quei segmenti spinali. Questo ne risente un patimento, ma poichè il viscere è quasi insensibile allo stato normale ed è per esso molto scarso il nostro potere di localizzazione, succede una specie di errore psichico per cui quella sua sofferenza viene riferita alla periferia e precisamente a quella zona cutanea dalla quale si dipartono quelle fibre sensitive, che con decorso centripetale giungono a quel dato segmento impressionato.

Io sono andato alla ricerca di qualche zona iperalgesica di Head, in alcune malattie dolorose di organi interni. Colla punta dello spillo, come comunemente si usa, dapprima indagavo, avendo in mente gli schemi proposti dall'A. surricordato, se ed in quale località all'incirca, era constatabile un lieve aumento della sensibilità dolorifica. Trovata la sede di quest'area, la venivo più esattamente circoscrivendo col metodo della puntura caduta di cui ho già fatto cenno e che, come ripeto ora, non consiste in altro che nel far cadere perpendicolarmente sulla cute dalla stessa altezza, maggiore o minore a seconda dei casi, ma sempre con quella uniformità e quella regolarità che solo dall'esercizio può derivare, lo spillo innestato alla piccola assicella liscia e scorrevole fra le tre prime dita allentate, e non stretta da queste come una penna da scrivere. Cominciando l'esame dalla periferia, dapprima faccio compiere in questo modo alla punta metallica dei passi allontanati fra loro p. es, di un centimetro circa: quando poi giungo sul confine del terirtorio

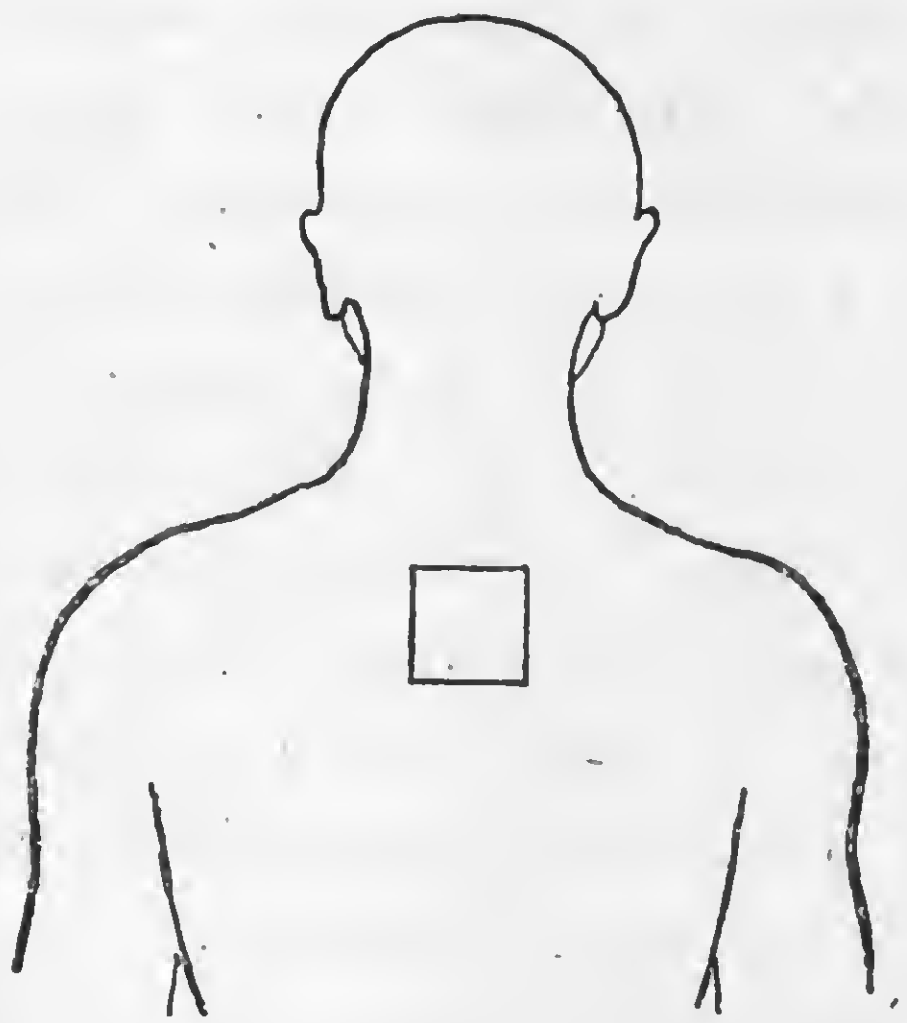



FIG. 5.

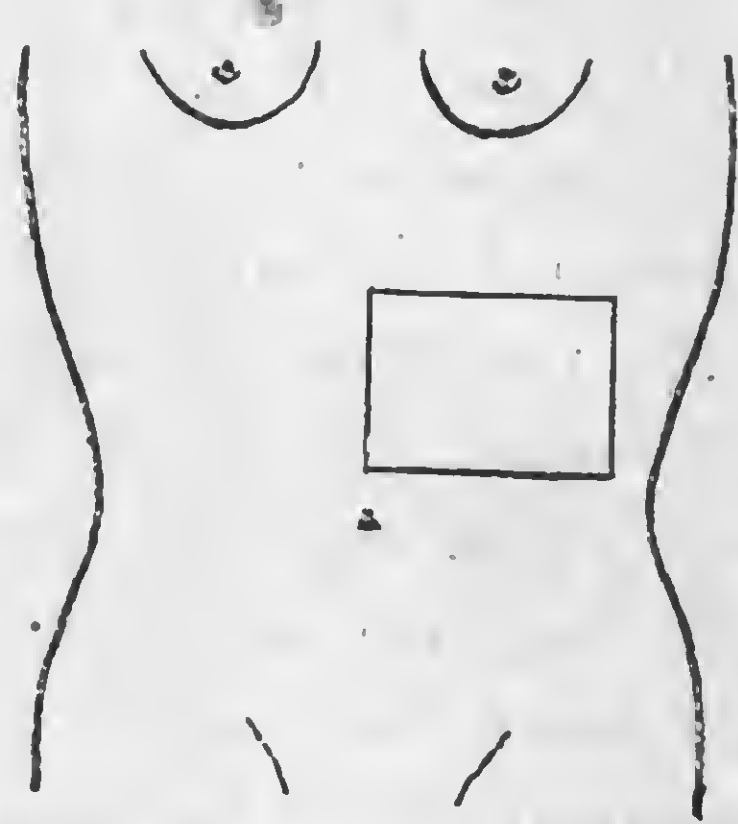



FIG. 6.

ipersensibile (stimolando continuamente l'osservato all'attenzione ed alla risposta immediata) ripeto la prova con punture molto più avvicinate, ed affinando l'esame quanto più da presso si vien costringendo il campo iperestetico. Ho trovato con questo metodo, che i confini irregolari delle zone di Head, man mano che si procede nella ricerca si regolarizzano, e che le linee di passaggio si rettificano a costituire schemi geometrici. Non mi sono accupato, eccetto che in un caso tipico, delle sedi del dolore riflesso, dei punti cioè d' iperalgesia massima situati dentro quelle aree e che stanno ad indicare, secondo la geniale ipotesi dell'osservatore americano, le parti cutanee le quali sono in più intima relazione col segmento midollare più direttamente interessato.Riporto qui soltanto qualcuna delle mie osservazioni:

Una zona iperestesica rettangolare, situata nel giusto mezzo del dorso, col suo limite superiore fra la 3ª e la 4ª vertebra dorsale, in un caso di aneurisma dell'aorta (v. fig. 5).

Una zona egualmente rettangolare in una gastropaziente, situata nel quadrante superiore di sinistra e limitata all'interno da quel tratto della linea mediana del corpo, che discende dall'angolo epigastrico fino ad un dito trasverso sopra l'ombelico (v. fig. 6).

Una fascia regolare, che circonda tutto intorno il torace, nel dominio assegnato alla VI radice dorsale all'incirca, in un caso di voluminoso tumore cronico di milza (v. fig. 7).

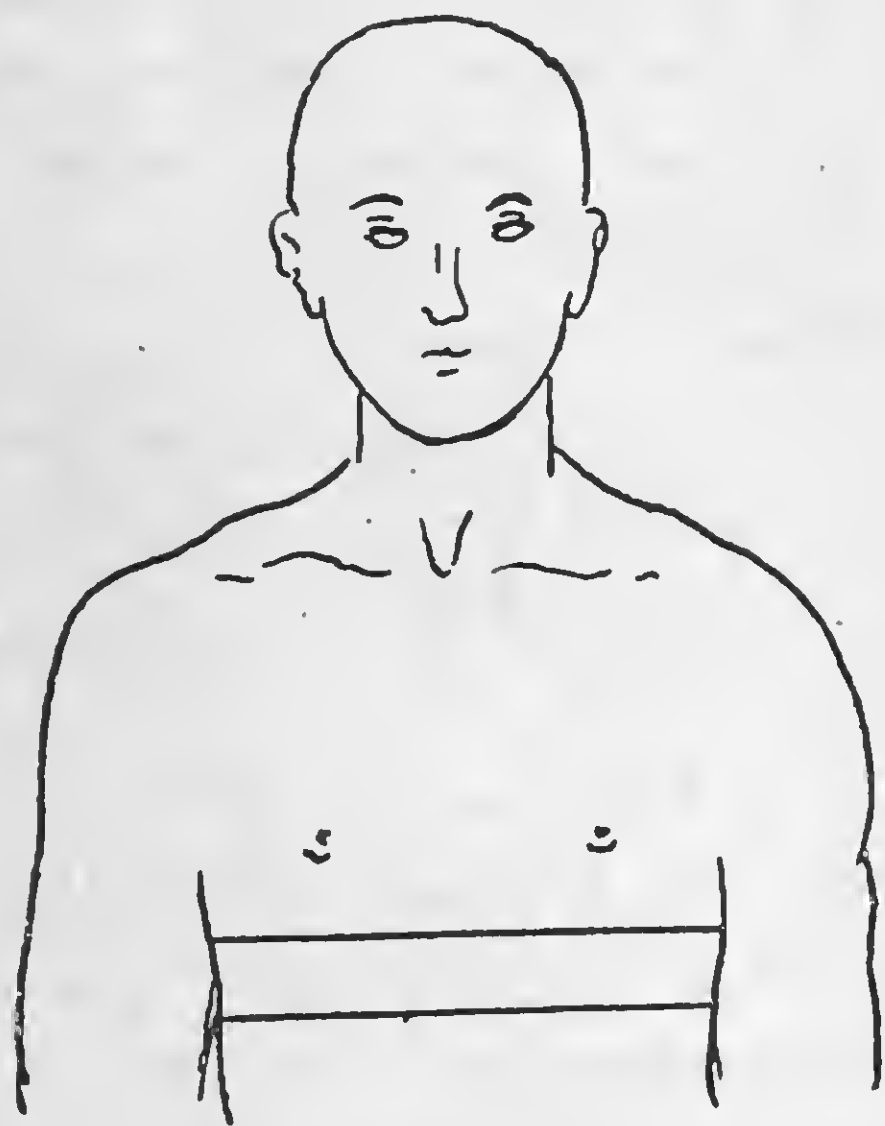



Fig. 7.

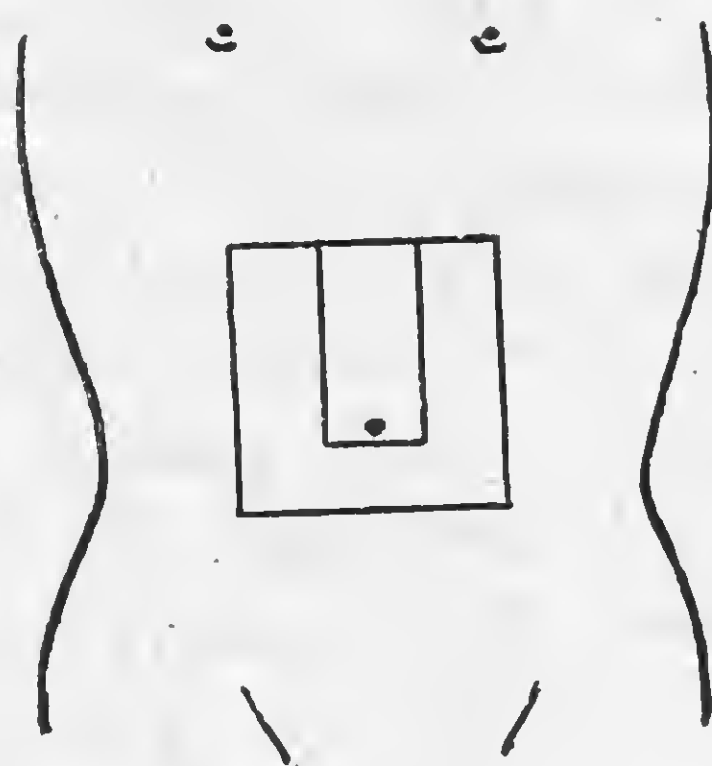



Fig. 8.

Un territorio quadrato di 18 cm. di lato, il cui limite superiore corrisponde ad una linea trasversa passante per l'angolo epigastrico, e quello inferiore ad un'altra decorrente parallelamente alla prima 5 cm. sotto l'ombelico. In questa vasta zona lievemente iperestetica per il dolore, il caldo ed il freddo, dove i riflessi epigastrici e addominali si manifestavano con un'accentuata vivacità, era incluso un altro campo d'iperestesia massima, della forma di rettangolo, col lato minore di 7 cm. ed il maggiore di 13 situato sulla linea mediana e corrispondente alla sede del maggior dolore accusato dal paziente affetto da ulcera gastrica (v. fig. 8).

Come si vede da queste figure, le zone d'iperestesia che io ho trovato, per la loro regolarità si differenziano da quelle di Head, perchè negli schemi di questo autore appaiono più deformate nei loro contorni. Non dubito però un istante, che altri ricercatori, usando altri metodi, possano assegnar loro una forma diversa da quella descritta da me non solo, ma ben anco da quella attribuita dallo stesso Head e ciò è tanto vero, che molti fra essi, esaurita la loro pazienza, rinunziarono infine a queste indagini dicendo che le zone sono incostanti, indecise e mobili come ombre.

## Innervazione periferica.

Ritenendo che tutti i disturbi obbiettivi della sensibilità di origine centrale, di natura organica o funzionale, anzichè essere diffusi senza un ordine sulla superficie cutanea, fossero sempre compresi dentro limiti fissi e regolari e costretti dentro barriere già preparate e prestabilite, pensai che a questa stessa legge non avrebbero dovuto sottrarsi nemmeno i territorî dell'innervazione periferica.

Mi richiamai alla mente le aree assegnate dai nostri schemi ai nervi cutanei dell'arto superiore ed inferiore. Vidi nel primo, nella sua faccia anteriore, la linea longitudinale mediana dividere la zona del n. brachiale cutaneo interno da quella del muscolo-cutaneo e nella faccia posteriore, fra esse decorrere la banda del ra-

diale. In alto, verso la radice dell'arto, linee oblique o leggermente curve separare questi territorî da quello dell'accessorio del brachiale cutaneo interno e del circonflesso. In basso, nella mano, considerai alla sua faccia palmare la longitudinale, che seguendo la linea assile del penultimo dito, divide il campo dell'ulnare da quello del mediano: al polso, le parti innervate dai rispettivi rami cutaneo-palmari coi limiti inferiori un po' incurvati, e quelli superiori quasi trasversi e situati questi ultimi ad uguale livello, come fossero parti dello stesso segmento. Nel dorso della mano, la linea obliqua che sta fra il radiale e l'ulnare e che continua in basso a dividerli dopo essere divenuta parallela all'asse dell'arto, ed essere discesa nel giusto mezzo del 3° dito per arrestarsi alla seconda falange. Infine il territorio del mediano occupante sull'indice e sul medio il dorso della 2ª e 3ª falange, e sull'anulare solo la metà esterna di queste stesse falangi.

Io non potei non pensare alla loro possibile coincidenza ed al loro possibile rapporto con quelle linee, che reputo iperestesiche nel normale e che, discese giù per le braccia, si continuano così al dorso come alle palme delle mani con la linea assile delle loro dita e non potei trattenermi dal supporre un eventuale rapporto fra quei limiti che separano sulla faccia dorsale delle dita stesse i ricordati territori del mediano, dell'ulnare e del radiale e quei segmenti trasversali, distanti fra loro 10-12 millimetri circa, che io avevo trovato circondare a guisa di tanti anelli come le braccia e gli antibracci, così le mani e le loro dita.

Ecco per esempio quello che ho potuto stabilire col mio metodo di esame in qualche caso che mi si è offerto fin'ora:

In una nevrite dell'ulnare, ho trovato l'ipoestesia della mano dentro i suoi limiti classici con questa variante però, che in corrispondenza del polso, al lato dorsale, la linea di confine col territorio del radiale non era rappresentata da una curva, ma dal convergere di due rette e che nella faccia anteriore, il limite superiore dell'ipoestesia, nel dominio del ramo cutaneo-palmare, anzichè essere un po' inclinato era perfettamente trasversale.

In una nevrite del crurale, ho potuto nettamente verificare che il confine di separazione fra questo nervo e quello cutaneo-peroneale era segnato da una linea obliqua, che incontrava sotto il ginocchio e sulla spina della tibia quella longitudinale, che discendendo separa per buon tratto il territorio di quest'ultimo da quello del safeno interno, che era intensamente ipoestesico.

A sua volta il safeno veniva sul dorso del piede diviso dalla parte sensibile innervata dal nervo muscolo-cutaneo dell'ischiatico popliteo esterno mediante il prolungamento della linea longitudinale surricordata, che decorreva in basso sul tendine del muscolo tibiale anteriore e si continuava, linea assile dell'alluce, fino al punto di mezzo della sua radice ungueale. Siccome poi in questo caso fortunato il processo nevritico non si limitava esclusivamente al n. crurale ma aveva interessato, quantunque in grado assai piú lieve, anche altri rami minori del plesso lombare, mi fu possibile di limitare ancora il dominio del ramo crurale del genito-crurale, che si avanzava, quasi come nei nostri schemi, alla radice della coscia ad angolo retto.

Riguardate infine sui comuni schemi quali sono le aree facciali occupate dalle tre branche del 5° paio. La mandibolare è segnata per esempio con linee curve. Io

invece in questo caso che presento (v. fig. 9) e in cui la stessa branca era stata lesa per un colpo d'arma da fuoco, ho trovato che l'anestesia corrispondente veniva rinchiusa fra linee rette e parallele. Il limite anteriore non inclina dolcemente per raggiungere l'angolo boccale, ma incontra invece una linea retta, che si prolunga all'infuori per un centimetro circa dall'angolo corrispondente della commessura labiale.

Lo stesso reperto ho ottenuto in un altro caso, il primo anzi osservato in ordine di tempo, in cui si trattava di una donna con nevrite del V° da meningite basilare luetica. Ma di questo dirò in seguito parlando dei limiti fra la I$^a$ e la II$^a$ branca, ed a proposito delle linea oculo-auricolare. Ecco adunque in quali minimi termini si può per il momento ridurre la questione: Il confine fra il II ed il III ramo del trigemino è rappresentato, ai lati della bocca, da una curva o da un angolo? Semplice è il problema e facile, sembra, la risposta. Eppure come importante ne potrebbe essere la soluzione.

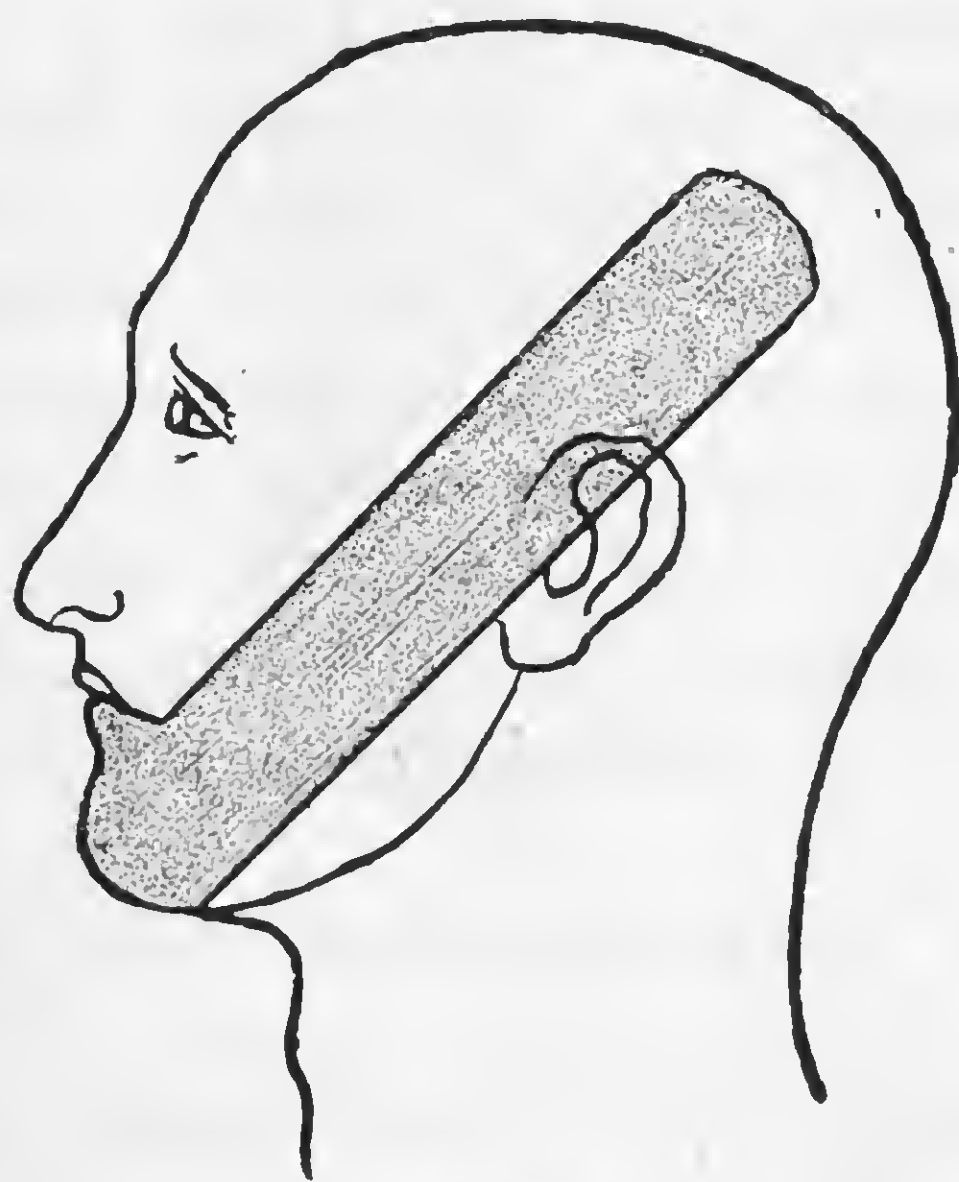



FIG. 9.

Con ciò non intendo affatto di dire, naturalmente, che tutte le anestesie nel territorio della III$^a$ branca del trigemino debbano avere la forma che io ho trovata e descritta; anzi so bene che l'innervazione sensitiva va soggetta a molte variazioni individuali, ed è cosa nota che le interferenze sono molto diverse specie fra due campi attigui, come ad esempio per i nervi sensitivi del capo venne dimostrato da Frohse e da Zander. Dico solamente che nei miei casi così era, anzi, per essere più preciso, dico che con quel metodo così ho trovato (Nissl ha trovato le zolle cromofile col suo metodo) e ritengo che quando vi sono delle differenze, cioè dei restringimenti o dei prolungamenti in qualsiasi direzione fuori dei confini classici, quelli non siano irregolari ma vengano sempre governati da un dato ordine fisso e compresi dentro un dato schema regolare.

Il fatto che i limiti del III ramo del V siano rappresentati da linee rette e parallele o da linee spezzate ed oblique, e che si protendano talora posteriormente oltre il padiglione auricolare fino alla regione mastoidea o più in là, non infirma per nulla le mie vedute.

## Malattia di Raynaud.

*Disturbi della sensibilità a topografia metamerica (pseudo-radicolare).* — Quantunque si conoscano i disturbi subbiettivi della sensibilità nella malattia di Raynaud, pare che gli autori non si siano troppo occupati di quelli obbiettivi e della loro topografia. Solo nel 1905 il Mirallié riferì alla Società di Neurologia di Parigi su di un caso di asfissia locale delle estremità superiori, concernente un giovane di 23 anni, e sul quale era stato praticato un minuto esame, nelle mani, di tutte le forme della sensibilità superficiale per il tatto, il dolore, il caldo ed il freddo, che erano alterati nello stesso modo e con la stessa topografia. Mirallié trova in ambo la mani un'ipoestesia a guanto, che arriva fino a due dita trasverse sopra il polso. Le ultime quatto dita sono invece anestesiche ed il limite di passaggio fra l'ipoestesia soprastante e l'anestesia sottostante, è segnato così sul dorso come sulle palme delle mani stesse da una linea, che decorre obliquamente in alto dal margine radiale a quello ulnare. L'anestesia è tanto piú accentuata quanto più si discende verso la punta delle dita e, oltre a ciò, va aumentato dal lato radiale verso quello ulnare in modo che la mano sembra « décomposée en bandes parallèles à l'axe du membre, et d'autant plus anesthèsiques, pur la même ligne circulaire, que l'on se rapproche davantage du bord cubital du membre ». Senza però dire il numero e la distanza di queste bande, l'A. le chiama senz'altro radicolari e la topografia di quei disturbi sensitivi indiscutibilmente radicolare, quantunque all'apparenza pseudo-metamerica.

Io ho potuto esaminare una giovine donna, della quale non credo necessario riportare la storia, affetta da una forma tipica di questa malattia. Mi interessa solo di accennare alla topografia dei disturbi sensitivi, che ho potuto constatare con paziente esame. Dico subito che non vi era traccia di dissociazione, e che gli stimoli tattili e termici si comportavano nelle diverse parti delle mani come quelli dolorifici, per quanto riguardava la loro topografia. Ecco quanto ho trovato:

*Palmo della mano destra.* — Ipoestesia delle falangette delle tre ultime dita e di quella ungueale del pollice, ipoestesia che viene percepita lungo una linea perfettamente trasversale rispetto all'asse longitudinale delle dita stesse, e che aumenta poi d'intensità verso la punta delle medesime. La linea trasversa di confine, si continua allo stesso livello tutt'intorno le dita, per modo che quella della faccia palmare corrisponde a quella della faccia dorsale, congiungendosi in un anello: ipoestesia a ditale. Nell'indice, che è, lo si noti bene, il più colpito dalle lesioni trofiche, l'ipoestesia invade oltre che la falangetta anche la falangina e parte della falange, arrestandosi quivi con margine netto.

Ho già detto che i confini dell'ipoestesia si trovano ad egual livello così nella faccia palmare che dorsale, per cui non è necessario che io la descriva per il dorso della mano e non occorre nemmeno che parli della sua topografia nella mano sinistra, perchè havvi una perfetta simmetria delle lesioni. Ma v'è da aggiungere un altro fatto. Se colla punta dello spillo si discende lungo il lato ulnare dell'antibraccio verso le tre ultime dita, per quanto la prova si ripeta e si cerchi di renderla più minuta, non è dato di incontrare nè al polso nè alla mano

alcun accenno di ipoestesia finchè non si giunge, come venne detto, alle ultime falangi. Qualora però si pratichi lo stesso esperimento lungo il lato radiale dello stesso avambraccio, con *punture cadute*, leggere, uniformi ed avvicinate, circa due dita trasverse al di sopra dell'apofisi stiloide del radio s'incontra il limite superiore d'una zona di lievissima ipoestesia, limite che abbraccia come un mezzo anello in quel punto il lato radiale, così nella faccia anteriore che posteriore. Quel tratto ipoestesico, che si prolunga in basso verso il pollice e verso l'indice finchè avviene il passaggio brusco all'ipoestesia assai più intensa delle loro ultime falangi, è limitato all'interno da una linea che discende in basso nello spazio interdigitale esistente fra il 2° e il 3° dito ed arriva in alto, sopra il polso, così nella faccia palmare che dorsale, ad incontrare la linea trasversa sopra descritta (v. fig. 10).

FIG. 10.

In un altro caso di malattia di Raynaud, ho trovato egualmente alle dita delle ipoestesie abbastanza intense, perfettamente circoscritte da segmenti trasversi e rispettivamente circolari attorno le medesime, e per di più una lieve ipoestesia a guanto che giungeva in alto fino all'articolazione radio-carpica. Non credo però di riferirmi anche a questo caso, al quale ben poco valore potrei accordare rispetto alla topografia dei disturbi sensitivi di tale malattia, trattandosi di una giovine che presentava delle stimmate decisamente isteriche.

Tralascio anche di diffondermi sopra un terzo ammalato di asfissia delle estremità superiori, nel quale si riscontrava, in ambo le mani, un'ipoestesia nettamente segmentaria, che s'iniziava lungo una linea trasversa passante in corrispondenza delle articolazioni metacarpo-falangee, e che veniva aumentando verso l'estremità distali delle dita.

Vediamo ora a qual tipo debba riferirsi l'anestesia del primo caso. Indubbiamente la direbbero di forma radicolare Mirallié, e con lui tutti quelli per i quali è sufficiente che essa affetti la disposizione di una stria parallela all'asse longitudinale di un arto, o che si possa decomporre in bande juxtapposte, per considerarla tale. Ma quando io avrò dimostrato che anche nell'isteria si osservano delle anestesie costituite da bande longitudinali sempre più ipoestesiche quanto più si avvicinano ad una data regione, potrà forse darsi che venga un poco scosso quel concetto invadente, che fa oramai della rizomeria il tipo dominante delle anestesie, perchè, almeno per quanto mi sappia io fino ad ora, tutto si è supposto per quanto

riguarda la patogenesi dell'isterismo, all'infuori della possibilità che esso dipenda da una malattia delle radici spinali.

Nel caso di Miralliè i disturbi sensitivi aumentavano, per uno stesso piano, a misura che ci si avvicinava al margine ulnare. Nel mio, in modo brusco andando verso il margine radiale, sulla linea del secondo dito, più colpito. La mia malata percepiva all'esame solo il passaggio segnato da quella linea longitudinale suddescritta ma non sono affatto alieno dall'ammettere, che questo passaggio si facesse in realtà grado grado per « bande parallele all'asse dell'arto ». Tuttavia noi non abbiamo alcuna prova od argomento probativo per ascrivere al tipo radicolare quella ipoestesia, poichè non si prolunga su per l'antibraccio ed il braccio come avviene in quelle lesioni che colpiscono direttamente le radici, laddove essa si arresta d'un tratto quasi tagliata ad angolo retto da un segmento trasverso come nell'isterismo, secondo una linea d'amputazione. Ma tornerò su questo argomento parlando della siringomielia. Intanto manifesto solo il mio pensiero circa questo caso di morbo di Raynaud, prendendo appunto le mosse dall'osservazione di Miralliè, che ha avuto il merito di compiere, io credo per primo, un minuto esame della sensibilità in questa forma morbosa. Egli parla di disturbi sensitivi a topografia radicolare (pseudo-metamerica): a me invece sembra, che si potrebbe dire con egual ragione trattarsi nel caso suo ed in quello mio, di disturbi della sensibilità a topografia metamerica e pseudo-radicolare. E accendo deliberatamente il conflitto fra questi due termini di *topografia radicolare e metamerica* perchè mi è venuto il sospetto, che noi non abbiamo ancora un concetto del tutto chiaro intorno al significato delle due denominazioni e mi è sorto il dubbio, che talvolta a questo proposito ci inganniamo nella ricerca e andiamo errati nell'interpretazione.

Se questo dubbio è ingiustificato, tanto meglio. Vuol dire allora che le nostre conoscenze sull'innervazione sensitiva radicolare e spinale sono perfettamente illuminate, che riposano oramai sopra basi anatomo-fisiologiche ben salde, e tali da non offrire più il campo ad alcuna investigazione e ad alcuna discussione.

## Meralgia parestetica.

Succede talvolta, come ho notato per es. in qualche caso di nevrite e di tabe, che anche nella malattia di Bernhardt l'infermo possa con molta precisione segnare col proprio dito i contorni di un' area cutanea parestesica, corrispondente per la sua sede, la sua estensione e la sua forma, a quella ipoestesica che viene poi delimitata dall'osservatore. Spesso in quella regione il paziente dice di provare un senso di « intormentimento », di avere la pelle « morta » quasi trasformata in un pezzo di pergamena, secondo la similitudine che è ben corrispondente alla verità. Ora in questi casi la delimitazione dell'area ipoalgesica colla punta dello spillo, riesce singolarmente facile e precisa. Non è più l'anestesia dell'isterica oscillante e mutevole ad ogni prova; è qualche cosa di più fisso, di più stabile, di più determinato.

Io ho avuto agio di esaminare una di queste zone situata nella faccia antero-esterna della coscia sinistra di un individuo, che presentava appunto il quadro della meralgia parestetica. Veramente la zona non si limitava allo stretto dominio del

nervo cutaneo femorale esterno, ma si spingeva anche un po' più verso l'interno ad invadere il campo del crurale: si sa del resto, che ciò si verifica qualche volta in questa forma morbosa. Ad ogni modo per noi ora poco interessa di conoscere la esatta sede di quest'area, che discendeva dalla radice della coscia fino ad una linea trasversa passante pochi centimetri sopra il margine superiore della rotula, limitata all'infuori dal confine del femoro-cutaneo esterno, ed all'indentro presso a poco dalla linea mediana della coscia stessa. Interessa invece di sapere, che i margini di questo territorio ipoestesico erano netti. Il malato li segnava colla punta del suo dito con tutta precisione, ed erano costanti s'egli se ne stava ad occhi aperti, spettatore sereno dell'esame praticato collo spillo, come quando dava le sue risposte ad occhi chiusi e percepiva il passaggio fra la parte sensibile e quella insensibile, se la punta metallica veniva mossa di un piccolo passo al di qua o al di là della linea che segnava il limite differenziale.

Ho già detto in addietro, che nelle mie ricerche istituite in un grande numero di malati, avevo potuto osservare come i confini accusati dall'infermo fra il territorio cutaneo normale e la zona ipo od anestesica, si continuavano sempre con una linea iperestesica. Che se anche l'indagine non era stata troppo fine e troppo paziente, e se anche, il che spesso accade, il campo segnato non comprendeva tutto intero quello ipoestesico fino ai suoi estremi confini ma solo un territorio centrale, percepito in quell'istante, usando quel dato metodo, da un osservato che prestava quel dato grado di attenzione, era pur sempre constatabile il prolungamento delle linee marginali del campo stesso, in altre continuanti lungo quella direzione; linee più o meno iperestesiche od in vario modo disestesiche, ma sempre di passaggio e di differenziazione.

Ora io presento un disegno schematico (v. fig. 11) il quale mostra un segmento

FIG. 11.

inferiore del territorio parestesico ed anestesico situato nella faccia antero-interna della coscia del mio malato di meralgia, che, per le ragioni suddette, ben doveva prestarsi per verificare se in realtà quei margini così netti dell'ipoestesia, che era intensa, si prolungassero in linee iperestesiche.

Infatti le linee punteggiate stanno appunto ad indicare nella figura il breve tratto di una linea ipersensibile per il freddo e per il dolore, che circondava sopra il ginocchio la faccia interna della coscia e di un'altra longitudinale che discendeva in basso verso la rotula.

IV.

Arcispedale di S. Spirito in Sassia - Roma

# Nevrosi e forme organiche

## Esiste una nevrastenia cerebellare?

Nota preventiva del Dott. GIAN LUCA LUCANGELI.

Nei trattati di patologia nervosa vige ancora la tendenza a schematizzare le varie forme morbose, quantunque sia stato proclamato da tutti il metodo sperimentale e positivo. È vero che si segue ancora questo metodo a solo scopo espositivo e didattico; ma, appunto per questa ragione, si fanno radicare nella mente di noi principianti dei preconcetti, i quali poi nella pratica ci pongono in grande imbarazzo, quando, più che il malato studiando la malattia, non sappiamo in quale reparto del tradizionale casellario essa si debba collocare.

Così, di fronte alla grande divisione fra nevrosi e forme organiche, siamo indotti — da un lato a ritenere la qualifica di malattie funzionali più come definizione che come confessione di una incompleta conoscenza ed insufficenza degli attuali metodi di indagine — dall'altro a considerare le malattie organiche come forme definitive ed inguaribili. Invece attualmente lo studio del problema etiologico e patogenetico, per quanto non ancora completamente risolto, e le ricerche istologiche e sperimentali, pongono fortemente in dubbio l'esistenza di vere nevrosi nel senso ristretto e letterale della parola, e allargano di molto il campo delle forme organiche. Infatti il Brissaud si domanda, molto opportunamente, se l'irritazione semplice del fascio piramidale sia, o non sia organica; e soggiunge che vi è un infinità di gradi in una malattia organica, secondo il grado di intensità della lesione. Ed invero le varie influenze morbose (disordini nello sviluppo, malattie costituzionali, intossicazioni, infezioni, esaurimento), benchè sì diverse fra loro, possono produrre nel tessuto nervoso gli stessi sconcerti e le stesse alterazioni. D'altra parte ciascuna di esse, a seconda della propria violenza ed estensione, come pure della forza di resistenza dell'organismo, può causare i danni più disparati, i quali vanno dalle lievissime variazioni della struttura micro-chimica, alle alterazioni cellulari dimostrabili solo con i più recenti metodi istologici, e finanche alle più gravi lesioni visibilissime ad occhio nudo. Un organo tuttavia può essere non solo irritato, ma anche leso, temporaneamente, e ritrovare in seguito i suoi caratteri e la sua funzione normale. Così dai disturbi considerati come puramente e classicamente funzionali, si giunge, per una discesa insensibile, fino alle alterazioni anatomiche più manifeste, essendo già

entrati nel campo delle forme organiche, quasi senza avvedersene, attraverso a una zona grigia con limiti molto incerti e imprecisabili.

Entro questa zona grigia sono comprese in gran parte, se non completamente, tutte quelle forme, diverse per etiologia, sede ed entità dei disturbi, che sono state incluse nel dominio così vasto e così impreciso della nevrastenia.

Escludendo anche tutte le nevrosi e tutti gli sconcerti cui, non solo i profani, ma anche alcuni medici hanno adattato questa comoda denominazione di nevrastenia (forme nevropatiche semplici, degenerative, isteroidi, psicasteniche, ipocondriache, ecc.), nemmeno tutte le altre sindromi che sembrerebbero avere maggior diritto ad essere così chiamate lo posseggono effettivamente.

Anche in questo gruppo sconvolto e disordinato bisogna fare opera di riordinamento, scindendo le astenie di origine propriamente nervosa da tutte le altre.

« La maggior parte delle energie organiche, le energie efficienti sono fornite dal metabolismo e dalle secrezioni, mentre il sistema nervoso ha sopra tutto per funzione l'organamento nell'impiego della forza creata fuori di esso, di favorirla o di inibirla. Chiamare nevrastenia ogni diminuzione d'energia è dunque un errore d'interpretazione........ La nevrastenia è una varietà di astenia, ma non è tutta l'astenia » (1). Bisogna sostituire un'idea falsa di un'unica nevrosi nevrastenica, sinonimo di tutti gli sconcerti vaghi, con una idea esatta di più astenie di origine nervosa a substrato organico. Le ultime ricerche sul ricambio nei nevrastenici hanno messo in evidenza una serie di anomalie della costituzione chimica del sistema nervoso, e d'altra parte l'esperimento e l'istologia patologica hanno dimostrato i vari moventi etiologici della forma morbosa in discorso, atti a produrre, in condizioni ad essi favorevoli, lesioni delle cellule nervose, dimostrabili con i nostri mezzi di indagine, ad esempio la cromatolisi. « Fra tutte le nevrosi o psico-nevrosi le nevrastenie sono forse le sole, contrariamente a quanto si dice sempre, che posseggono una base anatomica, una cattiva conformazione della cellula, sia congenita che acquisita » (Deschamps). Così considerate giustificano e spiegano l'esistenza, in alcuni casi di esse, di certi sintomi i quali da neurologi autorevolissimi furono ritenuti, come vedremo in seguito, incompatibili con il concetto di nevrastenia come nevrosi, avuto generalmente sinora.

Della esistenza di più nevrastenie si è già da qualche anno formata la persuasione, dopo la constatazione di una nevrastenia *cerebrale*, di una nevrastenia *spinale*, di una nevrastenia *vago-simpatica*, ecc.

A queste forme se ne potrebbero ormai aggiungere due altre: una *bulbare* o meglio *bulbo-spinale*, se come tale vogliamo considerare la sindrome di Erb-Goldflam (2), ed una *cerebellare*. Insisto per ora su quest'ultima, comu-

---

(1) A. Deschamps. *Les maladies de l'Énergie. Les asthénies générales.* Paris, F. Alcan, 1908.

(2) La sede bulbare delle lesioni di questa malattia fu già proclamata da Oppenheim, Struempell, Charcot e molti altri, in base alle autopsie. Credo opportuno rammentare qui « *Un caso di miastenia pseudo-paralitica a decorso rapido ed esito in guarigione* », descritto nel 1898 nella Riv. di Psicol., Psich. e Neurop. dal dott. Montesano, il quale pure l'attribuì ad una lesione nei nuclei motori bulbo-spinali.

nicando un caso di tal genere, caduto sotto la mia osservazione in questo Ospedale (1).

*Anamnesi.* — Q..... N..... fu Antonio, nato a Rieti (Perugia) il 26 marzo 1864, celibe, calzolaio e portiere.

Il padre morì all'età di circa 82 anni in seguito ad un ictus apopletico: non era bevitore. La madre morì a circa 66 anni, dodici giorni dopo un ictus. Ha un fratello ed una sorella viventi, in buona salute e non sofferenti di malattie nervose. Una sorella morì nell'infanzia per malattia non precisabile: un'altra morì a circa 25 anni di età in seguito a malattia acuta dell'encefalo non precisabile (meningite tubercolare?) durata circa una settimana.

Il paziente nacque a termine con parto spontaneo e in buone condizioni: ebbe allattamento materno. Non rammenta di essere mai stato malato nella infanzia; nega di aver mai sofferto attacchi eclamptici.

Verso i 10 anni soffrì di una parotite epidemica bilaterale: pare che poco dopo avesse una febbre durata una dozzina di giorni; di essa non sa dare altri particolari. A circa 18 anni, in seguito all'estrazione di un dente cariato, a quanto pare non ben praticata, ebbe una eresipela alla faccia. Su quell'età contrasse blenorragia di cui per insufficienza di cure soffrì per circa 9 mesi. Verso i 22 anni si contagiò di nuovo di blenorragia, e ancora questa volta curandosi insufficientemente ne ebbe per circa sei mesi: a quell'età ebbe anche condilomi acuminati. Nega di aver mai contratto ulceri e tanto meno lues. Non sembra abbia mai commesso abusi sessuali.

Buon bevitore, beve in media da più di un litro a due litri di vino al giorno: ma spesso trovandosi in comitiva con amici oltrepassa questa quantità giornaliera raggiungendo i tre litri: beve anche liquori (Fernet, Vermouth), ma non eccessivamente. Discreto fumatore, cominciò a fumare verso i 15 anni, non avendo mai superato la quantità di due sigari al giorno, per lo più alla pipa.

Quando era ancora giovinetto ebbe alcune volte dei deliqui per cui aveva appannamento della vista, offuscamento della coscienza e cadeva in terra privo dei sensi, rimettendosi completamente dopo brevi istanti.

Verso i 23 anni ebbe un'intensa emozione di spavento, di cui anche attualmente rammenta tutti i particolari. Egli afferma di avere avuto sempre un carattere tranquillo e un contegno piuttosto riserbato e taciturno. Solamente da 6 a 7 anni ha notato in sè inquietudine, irritabilità e irascibilità.

Circa 11 anni or sono venne dalla sua patria in Roma, dove trovò un posto di portiere in una casa al Corso Umberto I. La sua guardiola è a terreno, costruita con tre sottili pareti in un cortile ristretto ed umido ripieno di aiuole e vasi con fiori e piante ornamentali. Per molto tempo non avendo altro ambiente, vi teneva il suo letticciuolo: solo da circa tre anni dorme in una piccola baracca costruita al disopra della guardiola. Sino da quando sta a Roma ha sofferto quasi ogni anno di brevi febbri reumatiche: da circa 5 o 6 anni soffre di carie dentaria per cui si è fatto estrarre parecchi denti.

Sin dallo scorcio del 1906 il paziente cominciò ad osservare dei tremori negli arti superiori ed inferiori, specialmente alla gamba destra, tremori che erano resi più intensi da ogni emozione.

Sin dall'ottobre del 1907 accusa parestesie varie (sensazioni come di freddo, di formicolii, di punzecchiature) che cominciarono all'estremità distali e si

---

(1) Invio con piacere un vivo ringraziamento al carissimo e valoroso collega dottore Riccardo Sabatucci che mi ha concesso ampia libertà nella pubblicazione di questo caso.

vennero a mano a mano diffondendo agli intieri arti superiori, accompagnate da un senso di debolezza e di esauribilità ed insieme di rigidità e di impaccio nei vari movimenti, specialmente in quelli fini e delicati sopratutto con la mano destra. Verso la metà del dicembre ultimo scorso questa debolezza e rigidità cominciò a diffondersi anche agli arti inferiori che all'infermo nel camminare e specialmente nel salire e scendere le scale sembravano come pesanti ed impacciati. Inoltre egli notò che nel volgersi rapidamente indietro egli tentennava e temeva di perdere l'equilibrio, e soffriva talvolta anche di lieve dispnea da sforzo.

Pochi giorni dopo in seguito ad una emozione di collera i vari disturbi suaccennati aumentarono notevolmente e sopravvenne un lieve aumento di temperatura intermittente a tipo grossolanamente quotidiano.

Il 2 gennaio ricoverò in questo ospedale di S. Spirito.

*Esame obbiettivo.* — Da più esami fatti in epoche diverse risultano i dati seguenti:

*Note antropologiche.* — Statura m. 1.667, grande apertura delle braccia m. 1690, peso del corpo kg. 65.300.

Dati craniometrici: circonferenza massima mm. 578, semicurva anteriore mm. 203, semicurva posteriore mm. 153, curva biaulicolare mm. 350, curva glabelloiniaca mm. 356, diametro antero-posteriore mm. 193, diametro trasverso massimo mm. 152, indice cefalico 79.28.

Cranio ovoide, mesaticefalo, con lieve plagiocefalia crociata, anteriore destra posteriore sinistra (diametro obliquo anteriore destro-posteriore sinistro mm. 187, anteriore sinistro-posteriore destro mm. 181): occipite leggermente appiattito. Capelli un po' radi, castani-oscuri, lievemente brizzolati con inserzione femminea sulla fronte e vortice soprannumerario a due dita trasverse avanti al bregma.

Faccia asimmetrica perchè nella metà destra ha la figura di un ovoide allungato, nella metà sinistra di un ellisse. Fronte un poco sfuggente: bozza frontale destra lievemente più prominente della sinistra. Iridi grigio-verdastre. Naso con base larga, radice depressa e apice debolmente appiattito con setto asimmetrico. Solco naso-labiale lievemente più appianato e più cadente a destra che a sinistra. Dentatura deficiente per carie: punta della lingua lievemente deviata a sinistra anche allo stato di riposo. Mandibola con un certo grado di prominenza. Padiglione degli orecchi piuttosto ampi e ad ansa; conca e fossetta intertragica ampie e svasate: trago e antitrago poco sviluppati, lobulo sessile.

Mani piuttosto grosse, lunghe, con articolazioni interfalangee notevolmente ingrossate, così pure le falangette dando alle dita l'aspetto di bacchette di tamburo. Insellatura lombare piuttosto pronunziata.

*Note fisiologiche.* — Stato della nutrizione generale un po' deficiente: cute e mucose visibili piuttosto pallide, pannicolo adiposo non abbondante, masse muscolari lievemente denutrite. Lingua con sottile patina biancastra: funzioni digestive alquanto torpide: alvo irregolare per qualche periodo con alternamento di stipsi e diarrea: addome palpabile, indolente in tutti i suoi quadranti. Nulla di notevole nell'albero respiratorio e nel sistema linfatico ganglionare. Aia cardiaca nei limiti normali: toni del cuore un poco velati e lontani. Polso con frequenza mutevole, generalmente superiore alla norma, ipoteso. Fegato e milza nei limiti normali, a contorno e margini regolari, indolenti sia spontaneamente che alla palpazione.

La temperatura poche ore dopo l'ingresso era di 37°.4, nei primi tre giorni oscillò fra 36° e 37°, in seguito fra 35°.9 e 36°.4.

Urine con reazione anfotera, senza albumina e senza zucchero, con ab-

bondanti fosfati alcalini e abbondantissimi fosfati terrosi, cloruri e solfati normali, densità fra 1018 e 1022; urea eliminata nelle 24 ore fra i 60 e i 72 gr.

*Note nevrologiche.* — Con un esame totale minuzioso non si riscontrano *nè atrofie nè ipotrofie* muscolari. Oculomozione normale, non strabismo nè nistagmo: non si riscontrano notevoli asimmetrie nella motilità dei muscoli innervati dal VII e dal XII. Nei movimenti attivi di ambo gli arti superiori si nota una evidente debolezza e facile esauribilità, contemporaneamente ad una evidente rigidità ed all'impaccio specialmente nei movimenti fini e delicati delle dita: ed invero anche subbiettivamente l'infermo accusa un senso di stanchezza e di ostacolo nell'eseguire i vari movimenti.

| Dinamometria: | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M. d. | 22 | 19 | 18 | 16 | 19 | Media | 18,8. |
| | M. s. | 20 | 18 | 19 | 17 | 18 | » | 18,4. |

Anche nei movimenti degli arti inferiori si rileva un certo grado di astenia ed esauribilità unitamente ad impaccio e rigidità. Il movimento di sollevarsi sulla punta dei piedi è molto difficile ed affatica molto il paziente, il quale dopo brevi istanti non può più mantenersi in detta posizione (1). La deambulazione è lenta, dinoccolata, impacciata, spesso esitante e lievemente titubante. Nessun disturbo del retto e della vescica.

Nei movimenti passivi s'incontra una notevole resistenza, superiore a quella che si trova nei casi normali e specialmente nei comuni casi consimili di astenia.

Spesso facendo strizzare gli occhi si osservano chiari ed evidenti tremori fibrillari nei muscoli perioculari, come pure nella lingua facendola protundere dalle arcate dentarie. Facendo protendere le mani nell'atteggiamento di chi giura si notano frequenti tremori oscillatori di varia ampiezza e a ritmo irregolare, come pure in posizione di Romberg scosse di tutto il corpo, spesso con accenno a perdita dell'equilibrio. Non esiste alcun cenno di tremore intenzionale.

Pupille a contorno regolare, uguali fra loro in ampiezza e bene reagenti sia alla luce che alla accomodazione.

Percuotendo con un martello da percussione una stecca di legno appoggiata su i premolari inferiori (metodo di Beevor, De Watteville (2), Rybalkin) (3), oppure direttamente l'inserzione tendinea del massetere, al livello della parte posteriore della branca orizzontale della mandibola (metodo di Charcot) (4) si provoca una e talvolta anche più scosse della mandibola: riflesso mentoniero (*chin-reflex*) o riflesso masseterino (*jaw-jerk*) del Florand. I riflessi tendinei degli arti superiori dei due lati, sia il bicipitale che il tricipitale sono molto esagerati e con percussioni un poco energiche si ha nettamente la trepidazione epilettoide. Anche i riflessi periostei delle estremità toraciche sono vivacissimi, come pure nettissimo e pronto il fenomeno del medio (Sciamanna) da ambo i lati. I riflessi rotulei sono egualmente esagerati e si ottengono molto energici anche percuotendo col martello sul tendine e sulla massa muscolare del quadricipite femorale: spesso si ha anche trepidazione epilettoide

(1) Questo movimento esige per effettuarsi la contrazione di un gran numero di muscoli (i gastrocnemii, il plantare gracile, il tibiale anteriore, il quadricipite femorale, gli estensori e flessori delle dita del piede, i peronei laterali, i muscoli delle articolazioni tarso-metatarsiche); quindi, essendo difficile ad eseguirsi, è molto utile ed importante per mettere in evidenza la debolezza muscolare sia negli emiplegici, come notò Castex (Journal de Physiologie et de Pathologie générales, 1901, pag. 349), sia nei nevrastenici, come ha osservato ultimamente il Deschamps (*Loco citato*, pag. 114). Nelle forme gravi di dette malattie il movimento in parola è assolutamente impossibile.

(2) De Watteville. Neurol. Centr., 1886.

(3) Rybalkin. Centr. f. Nervenh., 1886.

(4) Charcot. Archives de Neurologie, 1885, pag. 24.

specialmente a destra: vivacissimi anche ambo gli achillei. Si ottiene ben chiaro il clono sia della rotula che del piede. Manca il fenomeno delle dita del piede, saggiato sia col procedimento del Babinsky che con quello dell'Oppenheim.

Sono piuttosto deboli tanto i riflessi cutanei, ossia cremasterici, addominali ed ipogastrici, che i mucosi congiuntivali: i riflessi faringei e del velopendulo sono presenti e normali.

Dermografia vasospastica evidente; si ha anzi un cenno di *urticaria factitia.* Eccitabilità meccanica idiomuscolare molto viva.

*Esame elettrico.* — Saggiando l'eccitabilità di vari nervi e muscoli con la corrente galvanica non si ha nè l'inversione della formola, nè un evidente ritardo o indebolimento della reazione.

Per le ricerche con la corrente *faradica* ho impiegato la tecnica seguente:

Un elettrode indifferente era applicato su un punto qualunque della cute, l'elettrode attivo sul punto motore del muscolo e il trasmettitore messo in relazione con un comune tamburo di Marey, mentre un cronoscopio di Jacquet segnava sullo stesso cilindro il tracciato del tempo. La corrente era fornita da un apparecchio di induzione a slitta con interruttore a tamburo tipo Reiniger ad oscillazioni regolabili, e movimento a cremagliera per piccoli spostamenti.

Con questo dispositivo ho saggiato un gran numero di muscoli dei varii segmenti del corpo, non ottenendo differenze molto sensibili fra un lato e lo altro. Riporto qui raccolte in uno specchietto alcune cifre per dare un concetto delle ricerche praticate.

| MUSCOLI | Numero delle eccitazioni dopo le quali le contrazioni | | Il tetano faradico | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Compare con oscillazioni | Persiste | |
| | Diminuiscono | Cessano | | 1ª prova | 2ª prova |
| *a* | *b* | *c* | *d* | *e* | *f* |
| Orbicolare delle labbra . . . . . | 11 | 36 | 17 | 2′ 45″ | 1′ 05″ |
| Elevatore proprio del labbro superiore | 8 | 29 | 15 | 2′ 15″ | 1′ 00″ |
| Deltoide. . . . . . . . . . . . . | 8 | 27 | 14 | 2′ 10″ | 0′ 45″ |
| Lungo supinatore . . . . . . . . | 12 | 39 | 17 | 3′ 20″ | 1′ 25″ |
| Flessore comune delle dita. . . . | 10 | 33 | 16 | 2′ 05″ | 0′ 55″ |
| Opponente del pollice . . . . . . | 9 | 26 | 14 | 2′ 00″ | 0′ 45″ |
| Quadricipide femorale . . . . . . | 9 | 31 | 15 | 2′ 30″ | 1′ 00″ |
| Tibiale anteriore . . . . . . . . | 9 | 30 | 16 | 2′ 25″ | 1′ 10″ |

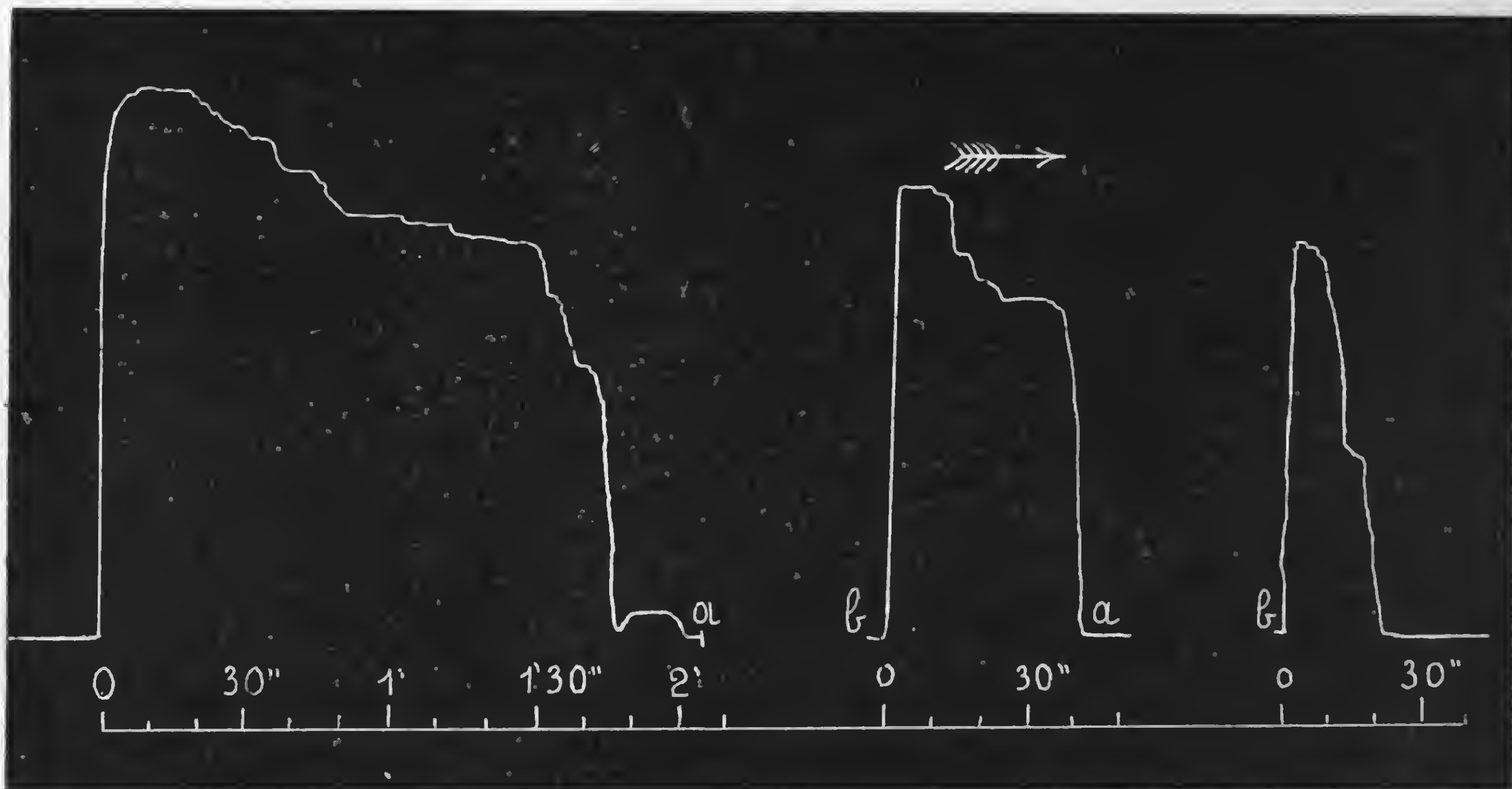
Nella colonna *d* dello specchio è indicato per ciascun muscolo il numero di interruzioni al minuto secondo della corrente indotta, necessario per ottenerne la tetanizzazione.

G. Constensoux e A. Zimmern (1) additarono tale procedimento come un metodo il più semplice e in una il più chiaro e il più esatto per misurare il

(1) Communication au Congrès de Bruxelles: 8 août 1903.

tono mescolare. Essi conclusero che tale cifra aumenta quando il tono diminuisce, si abbassa quando il tono aumenta, e ottennero nei muscoli normali una frequenza media di 17 a 18 interruzioni al secondo, nei muscoli ipotonici (flaccidi) fra 22 e 26, negli ipertonici di 16. Nel nostro caso anche i risultati ottenuti in questo modo stanno a favore di un aumento del tono muscolare.

Ma ciò che più ci interessa è la constatazione di una notevole esauribilità della eccitabilità faradica o *reazione miastenica.*

Nelle colonne *b* e *c* si vede chiaramente come i vari muscoli eccitati da successive correnti indotte di chiusura si contraggono ben presto meno ampiamente e poco dopo cessino completamente di contrarsi. Ma come ha dimostrato il Flora (1) ancor meglio che con scosse separate il fenomeno in discorso si mette in evidenza con il tetano faradico. Mentre nei muscoli sani la contrazione persiste anche più di 30′, nella reazione miastenica si esaurisce rapidamente, e ancor più presto in una seconda prova ( colonne *e* e *f* ). Nel nostro caso abbiamo usato correnti indotte ad intermittenze frequenti (30 al secondo) con un intervallo di 2′ e 30″ fra la prima e la seconda prova. La grafica qui riportata per maggiore chiarezza è stata ottenuta (2) dal dito medio della mano destra con l'ergografo di Mosso ed un peso di 500 gm. facendo trascorrere fra una prova e l'altra intervalli di 2′ e 30″. Le altre parti del dispositivo sono state già accennate più sopra. I muscoli saggiati, come aveva già notato il Murri, dopo essersi esauriti col tetano faradico si contraevano ancora sotto l'influenza della volontà.

A carico della *sensibilità generale* non si osserva nulla di notevole al di fuori del ricomparire a vario intervallo delle parestesie varie agli arti superiori (sensazioni di freddo, di formicolio, di punzecchiature), di cui abbiamo già parlato.

Non esistono sotto veruna forma dolori spontanei propriamente detti.

---

(1) *Sulla reazione elettrica miastenica o di esaurimento.* Rivista critica di Clinica medica. anno I, 1900, f. 21, p. 385. *Ricerche sperimentali sull'affaticamento elettrico muscolare e sulla reazione elettrica miastenica.* Ivi, anno II, 1901. f. 11, 12, 13. *Il tetano faradico nello studio di alcuni fenomeni nerveo-muscolari.* Ivi, anno IV, 1903, f. 51, p. 801.

(2) Nel Laboratorio di Psicologia sperimentale della R. Università dall'egregio collega ed amico dott. ADOLFO FANTINI, al quale ne sono obbligatissimo.

Sono percepiti esattamente gli stimoli tattili, termici, dolorifici e barici in tutta la superficie del corpo, senza differenze notevoli fra le due metà: come pure non si è riscontrata nessuna anomalia nella localizzazione soggettiva degli stimoli sensitivi e nel senso muscolare e di posizione, sia attiva che passiva.

Non viene accusato alcun disturbo della *cenestesi.*

Riguardo agli *organi dei sensi*: V = 1 da ambo i lati, visione dei colori normale, campo visivo senza sensibili alterazioni: si nota solo un certo grado di astenopia nella visione degli oggetti molto vicini: refrazione emmetropica. Il paziente ode bene i varii toni del fischietto di Galton: campo uditivo normale bilateralmente per vastità ed estensione. I vari sapori ed odori sono percepiti e riconosciuti regolarmente.

*Note psichiche.* — Il paziente ha un contegno correttissimo; risponde prontamente ed esattamente alle varie domande; è orientato perfettamente riguardo al tempo allo spazio e alle persone.

Percezione abbastanza buona; non esistono disturbi sensazionali.

Nulla di notevole a carico della attenzione e della memoria.

Ideazione, associazioni e attività al calcolo corrispondente alla deficiente coltura del paziente. Non esistono idee deliranti, e nemmeno vere idee fisse, nè a contenuto angoscioso: Q. N. domanda talvolta se la sua malattia sia inguaribile, o a molto lento decorso, ma le sue preoccupazioni non escono dai confini del normale. Tono sentimentale indifferente, talvolta con una lieve sfumatura di depressione. Sentimentalità, affettività, attività psico-motrice normali.

Il paziente ordinariamente dorme poco e spesso soffre di insonnia.

Favella un po' lenta e monotona, ma senza disturbi notevoli.

*Terapia*: 3 gennaio. — L'infermo ieri presentò un lieve elevamento termico (37°, 4), e accusa dolori a tipo reumatico in corrispondenza dell'articolazione scapolo-omerale di destra. Gli si somministra gm. 1,50 di aspirina.

5 gennaio. — Essendo cessata l'aumento della temperatura si sospende la somministrazione dell'aspirina e si comincia a dargli un gm. *pro die* di ioduro di potassio.

7 gennaio. — Per l'insonnia accusata del paziente si prescrive il veronal, gm. 0.30 al giorno.

11 gennaio. — Veronal gm. 0.50 in due carte *p. d.*

17 gennaio. — Si sospendono gli altri medicamenti: si prescrivono solfato neutro di stricnina per via ipodermica, 1 mg. *p. d.* ed elettroterapia, corrente galvanica discendente lungo la rachide, da 8 a 12 M.A. per 3'-5', tre volte alla settimana.

27 gennaio. — Si nota qualche miglioramento nelle condizioni generali, è diminuita l'insonnia, le parestesie sono meno fastidiose.

6 febbraio. — L'infermo accusa di nuovo insonnia: trional gm. 1 *p. d.*

16 febbraio. — Il paziente, essendo scomparso il momentaneo miglioramento, esce dall'Ospedale di propria volontà per riprendere le consuete occupazioni.

15 aprile. — Persistono i disturbi accusati dal paziente: obbiettivamente si riscontrano ancora chiaramente i vari fenomeni sopra descritti: anzi l'ergogramma del dito medio della mano destra, assoggettata al tetano faradico, fu eseguito in quest'epoca.

*Riassumendo la storia clinica*: Si tratta di un uomo di 44 anni, con note di eredità neuropatica, sia diretta (bilaterale) che collaterale: nega lues, ed è stato sempre dedito alle bevande alcooliche. Dopo essere stato soggetto per parecchi anni a cause reumatizzanti, cominciò ad avere prima tremori diffusi,

poi parestesie varie e in seguito un certo grado di debolezza e rigidità che dagli arti inferiori si diffusero a tutto il corpo accompagnati da qualche accenno di titubazione.

All'esame obbiettivo presenta alcuni caratteri antropologici degenerativi, (cui però non è da annettersi grande importanza), stato generale un poco denutrito, torpore nelle funzioni digestive, diminuzione della tensione arteriosa; abbondante fosfaturia e un grado notevole di azoturia.

A carico del sistema nervoso si hanno le note più importanti, ossia di fronte all'assenza di atrofie muscolari, di strabismo e di nistagmo, debolezza ed esauribilità nei movimenti volontari accompagnate da un aumento del tono muscolare, retto e vescica normali, tremori fibrillari ed anche oscillatori, non tremore intenzionale, lieve titubazione e non molta sicurezza dell'equilibrio, riflesso masseterino molto vivace (1), esagerati i tendinei e periostei sia degli arti superiori che inferiori da ambo i lati, accompagnati spesso da trepidazione epilettoide, clono della rotula del piede, assenza del fenomeno delle dita del piede, riflessi superficiali deboli, faringeo presente, eccitabilità vaso-motoria e idio-muscolare aumentate, reazione elettrica miastenica evidentissima: mancanza di dolori spontanei: nulla di obbiettivo a carico della sensibilità generale e specifica; psichicamente talvolta un lieve grado di depressione del tono sentimentale e insonnia.

Prima di iniziare la discussione su la diagnosi non crediamo inutile un cenno su di un fenomeno riscontrato nel nostro caso, *la reazione elettrica miastenica*, noto sotto una denominazione giustamente dal Murri ritenuta errata, perchè in genere non coincide con una affezione dimostrabile dei muscoli. Riscontrata per la prima volta dal Jolly (2) che la chiamò « Lückenreaction », parve un segno speciale della sindrome di Erb-Goldflam. Attualmente però è da tutti ammesso che non costituisce un sintomo nè costante, nè per nulla patognomonico della miastenia grave. Si constatò in casi di paralisi cerebrali (Steinert, Benedikt), poliomielite anteriore, miopatie (Déjérine), paralisi progressiva, morbo di Parkinson, alcoolismo, pellagra (Pariani) (3) e nel morbo di Flaiani in modo costante, in alcuni casi di anemia da anchilostomi e nelle nevrosi professionali e traumatiche (De Lorenzi): può trovarsi anche in individui sani (Levi). Nella nevrastenia è rara, ma fu riscontrata dal Tanzi e dal Flora (4) e dal Pariani (5).

*Diagnosi differenziale.* — L'esagerazione dei riflessi tendinei e del tono muscolare, e l'assenza della reazione degenerativa e dell'atrofia muscolare, fanno escludere il dubbio o di una polinevrite, o di una distrofia muscolare progressiva, come pure di una affezione sia delle radici nervose anteriori, che delle corna grigie anteriori del midollo spinale (poliomielite), o dei cordoni an-

(1) Florand lo ritiene patognomonico della sclerosi laterale amiotrofica, ma è stato riscontrato in individui febbrili ed anche sani.

(2) *Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica.* Berliner klinische Wochenschrift, 1895, n. 1

(3) *Il tetano faradico in alcune malattie mentali.* Rivista di Patologia nervosa e mentale, vol. X, 1905, f. 11, p. 497.

(4 e 5) Loc. cit.

teriori; d'altronde l'integrità delle vie motrici principali (piramidali) è dimostrata dall'assenza di vera paralisi o paresi, del fenomeno di Babinsky. Non si può pensare a lesioni, sia dei cordoni antero-laterali (sclerosi laterale amiotrofica) sia dei peduncoli e dei nuclei della base dell'encefalo (polioencefaliti), per l'assenza di atrofie, della reazione elettrica degenerativa e di disturbi a carico dei nervi cranici. La paralisi spinale spastica o sclerosi dei cordoni laterali è assai rara, e scevra da parestesie. Le radici posteriori, e in generale le vie sensitive principali (fasci di Goll, di Burdach e di Gowers) sono illese, perchè mancano disturbi obbiettivi della sensibilità tattile, termica, dolorifica e muscolare, e non esistono veri dolori spontanei. Non puo trattarsi di disturbi con sede, almeno esclusiva, nel prosencefalo (corteccia, centro ovale) non essendovi disturbi della motilità volontaria con predominio da un lato piuttosto che da un altro, e mancando il fenomeno delle dita del piede (Babinsky), qualsiasi disturbo della mimica, contratture, e alcun sconcerto della sfera psichica. — Non è presente nessuna delle cosidette *stimmate* isteriche, il riflesso addominale è diminuito, mentre è normale o esagerato nell'isteria (Rosenbach, Babinsky), quindi questa forma pure è da mettersi fuori causa, anche per l'assenza di disturbi emotivi e del carattere, di attacchi convulsivi, contratture, ecc.

È il nostro infermo un *nevrastenico?* Abbiamo molti elementi per crederlo: — a carico delle condizioni generali, lo stato di lieve denutrizione, il torpore nelle funzioni digestive, la diminuzione della tensione arteriosa e l'abbondante fosfaturia: — neurologicamente, l'astenia e l'esauribilità motoria, i tremori fibrillari, l'esagerazione dei riflessi tendinei e la diminuzione di quelli cutanei, le parestesie, l'insonnia e il lieve stato di depressione psichica.

La nevrastenia ha in questo caso un *substrato organico?* Oltre alle ragioni generiche per la malattia di Beard esposte sin da principio, esistono dei motivi particolari per ammetterlo: l'ipertonia, la trepidazione epilettoide, il clono e la titubazione. Questi fenomeni osservati già da alcuni autori nella nevrastenia, da altri sono ritenuti teoricamente incompatibili con tale malattia, considerata come nevrosi. Il Babinsky (1) riscontrò in alcuni casi la trepidazione epilettoide. La stessa titubazione, prima esclusa dagli autori nella nevrastenia, ultimamente vi è stata constatata da parecchi (2). Insisteremo sulla importanza e sulla interpretazione del *clono*, argomento di discussione anche nel Congresso di Neurologia tenutosi testè a Napoli.

Sczermann (3) lo osservò in nevrastenici nel periodo di eccitazione: così pure Gilbert Ballet che lo ritiene uguale a quello della emiplegia organica (4). Anche recentemente Deschamps conferma la possibile esistenza della ipertonia nei nevrastenici, paragonando le astenie spastiche con le paralisi spastiche. Fu trovato anche in altre nevrosi: così dal Bechterew nel paramioclono mol-

(1) Revue neurologique, 1901, pag. 436.

(2) Delmas. *La neurasthénie, syndrome cérébelleux.* Thèse de Lyon, 1091-02. — P. Londe. Semaine médicale, 1905, 5 avril, p. 159. — Deschamps, loc. cit.

(3) Archiv fur Psychiatrie, 1902. Bd. XXXVI.

(4) Gilbert Ballet et L. Delherm. *Clonus du pied chez un neurasthénique.* Société de Neurol. de Paris. Revue neurologique, 1904, p. 234.

teplice e nell'isteria; in questa anche da Déjérine, Grocco e Westphall, e nella paralisi agitante da Oppenheim. Questi (1) d'altra parte negò l'esistenza nella malattia di Beard di altri fenomeni di rigidità muscolare, oltre all'esagerazione dei riflessi tendinei; e aggiunge di dover sostenere questa opinione contro il Binswanger ed altri autori. Ed il Brissaud (2): « L'epilessia spinale è necessariamente l'indice di una malattia organica? Io credo che tutti siano di accordo per dare a questo segno un valore diagnostico di primo ordine, e se anche venisse a mancare in 2 o 3 casi conserverebbe ancora una importanza considerevole ». Lo stesso Babinsky, che oltre alla trepidazione epilettoide aveva riscontrato in alcuni casi di nevrosi anche il clono (3), tentò di conciliare questo fatto con il principio generale, osservando che in essi si sarebbe trattato d'uno pseudo-clono (4), dando come carattere del vero clono l'essere questo permanente, provocabile, essendo i muscoli completamente rilasciati, senza alcun intervento della volontà del paziente, e costituito da un numero considerevole di scosse ritmiche. Ma anche come tale il vero clono è stato riscontrato in alcune forme così dette funzionali, ed anche noi, con la massima diligenza possibile, l'abbiamo messo in evidenza nel nostro caso. Non era quindi su questa via che si poteva fare una distinzione netta.

Claude e Rose (5), avendolo osservato anch'essi in due casi di nevrosi, cercarono su altre basi un fondamento a questa discriminazione, e applicarono al suo studio il metodo grafico. Dalla osservazione dei tracciati ottenuti dedussero che le escursioni del clono sono regolari ed uniformi, da 4 a 6 al secondo; mentre l'ampiezza delle oscillazioni nello pseudo-clono varia entro limiti assai ampi, nello stesso tempo che la loro frequenza sarebbe assai più grande, circa il doppio. Pur seguendo il metodo grafico il Levi (6), che riscontrò il clono in parecchi casi di nevrosi, dissente da ambedue gli autori precedenti su i criteri differenziali. Egli, infatti, non crede si tratti di differenza numerica, e neppure consente con il Babinsky che un carattere distintivo si possa riporre nella facilità maggiore o minore con la quale si riesce a provocare il clono, poichè egli ha riscontrato delle forme certamente organiche in cui era difficile rendere manifesto il fenomeno. Così questi autori per conservarsi fedeli alla tradizione che le forme riunite insieme col nome di nevrosi debbano essere sempre ed assolutamente senza alcuna base organica, e d'altronde avendo riscontrato in alcuni casi di esse il clono, ritenuto proprio delle malattie nervose con lesioni anatomiche dimostrabili, tentarono di distinguere a seconda dei casi un vero

---

(1) *Trattato delle malattie nervose*, trad. del dott. De Pastrovich sulla 3ª ed. ted., Milano, 1905, vol. II.

(2) Revue neurologique, 1904, p. 236.

(3) *De l'épilepsie spinale (procédés pour la faire apparaître quand elle est latente)*. Société de Neurologie de Paris, 1903, 15 janvier.

(4) *De l'épilepsie spinale fruste.* Société de Neurologie de Paris, 1906, 1 mars.

(5) *Étude graphique du clonus dans les maladies organiques et fonctionelles du système nerveux.* Revue neurologique, 1906, 30 septembre, n. 18.

(6) E. Levi. *Das graphische Studium des Fussclonus und seine Bedeutung in der Klinik.* Festschrift zur Feier des 25 järigen Bestandes des neurologischen Institutes von Prof. Obersteiner. Herausgegeben von Dr. Otto Marburg (Arbeiten aus dem Institute, Bd. XV-XVI) Wien. F. Deuticke 1907, II Teil, p. 27.

da un falso clono. Per raggiungere questo scopo ricorsero a delle ingegnosissime sottigliezze, che però a nostro credere sono prive di una base ferma ed incrollabile, perchè i criteri differenziali lungi dall' essere ben precisi ed unanimemente accettati, variano moltissimo, anzi sono completamente differenti e contradditori in quegli autori che più si adoperarono per conciliare le teorie con i fatti. Invece ammettendo in quei casi di così difficile interpretazione una base organica, almeno nel senso da noi esposto precedentemente, si viene ad eliminare tale contraddizione più apparente che reale. Infatti non si può escludere la base anatomica in una malattia, basandosi soltanto sulla sua guaribilità; d'altronde i casi ritenuti per funzionali con pseudo-clono sono privi di un reperto necroscopico, se non altro immediatamente successivo alla constatazione del fenomeno. Lo stesso Brissaud che, nell' affermazione da noi già riportata, è così reciso, molto prudentemente soggiunge: « Si conoscono pertanto esempi di epilessia spinale passeggiera : che se ne può concludere? Che la malattia organica è scomparsa ». In un lavoro recente il Weber (1) assicura che la trepidazione spinale è piuttosto frequente nei nevrastenici, che non conviene fare una distinzione netta fra il clono organico e il clono, così detto, funzionale, in quanto concerne la loro origine, poichè tutti e due sono comparabilissimi; soggiunge che non vi è differenza netta tra il clono che dipende dalla presenza di un tumore cerebrale, e il clono proveniente da una intossicazione cerebrale localizzata. Questa nel nostro caso potrebbe essere anche l'alcoolismo. Trattandosi però di una nota preventiva non ci dilungheremo ancora, perchè speriamo di poter riprendere l'argomento.

Nel nostro infermo quale è la *sede della lesione*? Escluse le vie principali sia motrici che sensitive, esclusi i centri prosencefalici e bulbo-spinali, rimangono le vie secondarie, e più precisamente le loro stazioni cerebellari. A questa ipotesi non solo si giunge col metodo per eliminazione, ma con il sostegno di argomenti positivi, ai quali annettiamo grande importanza. Ed invero la presenza contemporanea dell' astenia, dell'ipertonia, della titubazione ed anche dell' esagerazione dei riflessi e delle parestesie si può spiegare benissimo con l'irritazione delle cellule della corteccia e dei nuclei grigi cerebellari. Permettendoci un breve cenno anatomico, noteremo di volo come vie indirette, tanto motrici che sensitive, sono in relazione diretta con queste cellule. Infatti le vie centrifughe secondarie sono costituite da una prima serie di neuroni, che dalla corteccia cerebrale, attraverso il ponte e il peduncolo cerebellare medio, vanno alla corteccia del lato opposto del cervelletto. Da qui parte la seconda serie di neuroni costituita da due fasci, l'uno dei quali, attraverso il peduncolo cerebellare medio, conduce l'onda nervosa al nucleo rosso donde parte il terzo neurone o fascio di Monakow; l'altro, attraverso il peduncolo cerebellare inferiore, conduce l'onda ai nuclei dell'apparecchio labirintico (nucleo di Desters e nucleo di Bechterew), donde parte il fascio cerebellare discendente. Passando a parlare delle vie centripete secondarie ricorderemo, che

(1) F. Parkes Weber. British medical Journal, 1908, n. 2453, 4 January, p. 14.

il secondo neurone è rappresentato dal fascio di Flechsig, il quale ha le cellule di origine nelle colonne di Clarke, e le diramazioni dendritiche nel cervelletto, dove sono in rapporto con le cellule del terzo neurone, le cui fibre, attraverso il peduncolo cerebellare superiore, conducono gli stimoli per il mesocefalo e la regione capsulo-ottica alla corteccia cerebrale. Dal punto di vista fisiologico accenneremo che, secondo Van Gehuchten (1), le fibre motrici dei riflessi tendinei decorrono nel fascio di Monakow, e, secondo il Paulow, il nucleo rosso è un centro riflesso per trasmettere gli stimoli motori provocati dalle sensazioni luminose, (stimoli che gli giungono passando per il cervelletto) ai muscoli del nostro corpo e per mantenere questi in una contrazione costante la quale concorre all'equilibrio senza l'azione intermediaria della volontà. Quanto però maggiormente ci interessa è che, dopo i classici lavori del nostro Luciani, il cervelletto viene universalmente ed indiscutibilmente ritenuto come il centro delle azioni toniche, steniche, statiche: centro riflesso dell'equilibrio, come lo chiama il Thomas.

Dal punto di vista fisio-patologico tutti i fenomeni verificati nel nostro caso possono quindi avere un riscontro in una irritazione del cervelletto. Clinicamente poi Londe (2), Teissier e Delmas considerano l'astenia generale come una sindrome spesso cerebellare: anzi Londe osserva che nell'astenico come nel cerebellare la stazione eretta è l'atteggiamento il più faticoso, perchè necessita un consumo permanente di forze, e Delmas nella sua tesi sperimentale (3) conclude: « Ora la clinica insegna che i sintomi cerebellari sono: dolore occipitale (*casque*); astenia muscolare; esagerazione dei riflessi; vertigini; astenia psichica; disturbi oculari ; denutrizione. La nevrastenia è dunque sopratutto un'affezione cerebellare ». Questo non possiamo affermare assolutamente per tutti i casi, nè possiamo seguire nelle sue asserzioni la fantasia un po' sbrigliata dell'A. francese. I disturbi psichici (abulia, psicastenia, idee fisse specialmente a contenuto ossessivo, ecc.) non infrequenti nella nevrastenia cerebrale, assai difficilmente potrebbero essere spiegati con lesioni a carico del cervelletto. Purtroppo siamo privi del reperto anatomico che confermi l'esistenza o meno di alterazioni organiche e dimostri la loro entità e localizzazione: pure, basandoci sulla analisi dei fenomeni clinici, avanziamo la ipotesi, a nostro credere non destituita di fondamento, che la malattia di Beard, circoscritta nei suoi veri limiti, abbia un substrato organico, almeno nel senso esposto precedentemente, e che accanto alle altre nevrastenie ne possa esistere anche una cerebellare.

---

(1) *Réflexes cutanés et réflexes tendineux*. Congrès international de Médecine, Paris, 1900.
(2 e 3) Loc. cit.



Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XV. Roma, dicembre 1908 Vol. XV-M. (fasc. 12)

# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.



I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Genova
diretto dal prof. E. Maragliano

## Sulla espansibilità degli apici sani ed ammalati

per il dott. V. MARAGLIANO, assistente
e direttore dall'Istituto roentgenologico degli Ospedali civili di Genova.

Secondo il comune parere degli anatomici e dei fisiologi il limite superiore dell'apice polmonare arriva anteriormente a due o tre centimetri sopra il margine superiore della prima costola, posteriormente raggiunge e sorpassa di pochi millimetri il margine superiore della prima costola.

Se noi studiamo ora la funzionalità del polmone, o più precisamente la dilatazione meccanica dell'apice polmonare relativamente agli altri segmenti del cono tronco polmonare troviamo, secondo gli studi dei più illustri fisiologi (Luciani, Albertoni, Foster, Donders, Ebner, ecc.) che l'apice polmonare, come il bordo posteriore ed altre zone del polmone si espande meno di altre, quali sarebbero il bordo anteriore ed inferiore e i tratti ad essi intermedi.

Questo fatto trova una facile spiegazione: le costole inclinate dall'alto al basso, dall'indietro all'innanzi, quando si sollevano per assumere una posizione più prossima alla orizzontale, diminuiscono il loro incurvamento, si appiana alquanto la curva esistente nei punti di saldatura dei loro estremi anteriori colle cartilagini e si determina un certo grado di dilatazione degli spazi intercostali proporzionale al grado della loro elevazione inspiratoria.

Però secondo Luciani, Ebner ed altri, questa dilatazione non è sensibile nei due primi spazi intercostali, il che dipende dalla brevità e della poca inclinazione delle prime coste e dal minimo sollevamento che avviene dell'estremità superiore dello sterno. Quindi a misura che aumenta, per effetto dei muscoli inspiratori, la pressione negativa intratoracica, i polmoni si dilatano per l'aria che penetra traverso la glottide nelle vie polmonari onde ristabilire l'equilibrio della pressione aerea; però se il segmento superiore della gabbia toracica è tale che, per le ragioni suddette, sia suscettibile di minore ampliamento, anche l'apice polmonare necessariamente potrà espandersi in minor misura di quello che non facciano gli altri segmenti polmonari succitati.

Dalle cifre medie desunte dai vari autori risulta che le parti più espansibili dei polmoni (margine anteriore ed inferiore) sono suscettibili nelle profonde inspirazioni di una dilatazione massima di 6 centimetri, mentre l'apice che ha un indice minore di espansibilità raggiunge un massimo di espansione di cm. 1 $^1/_2$, in rapporto appunto colla esigua mobilità delle prime costole.

I limiti, invece, e l'espansibilità degli apici polmonari, studiati semeiologicamente con metodi vari, e specialmente colla percussione mediata, sia manuale od istrumentale, variano sensibilmente da quelli su esposti in relazione agli studi anatomo-fisiologici. Si ammette in genere (Sahli, Biondi, ecc.) che l'apice polmonare delimitato colla percussione arrivi anteriormente sopra la clavicola da 3 a 5 centimetri, secondo i soggetti, ossia presso a poco cm. 4 $^1/_2$ sopra il margine superiore della prima costola riferendoci al rapporto che esiste tra di essa e la clavicola; posteriormente, in corrispondenza dell'apofisi spinosa della settima vertebra cervicale, si espande di circa 2 centimetri sopra il margine superiore e posteriore della prima costa. Questi sono i limiti controllati durante i comuni atti inspiratori. I limiti dell'apice invece, durante le profonde inspirazioni, si amplierebbero in media cm. 3 anteriormente, centimetri 1-2 posteriormente ossia: si avrebbe anteriormente, sulla linea emiclaveare, suono chiaro polmonare 3 cm., posteriormente sulla linea paravertebrale cm. 1-2, sopra il limite di suono chiaro rispettivamente segnato durante le comuni escursioni respiratorie. Risulterebbe cioè dallo studio comparativo anatomo-fisiologico e semeiologico che i limiti degli apici polmonari controllati con la percussione sia durante i comuni atti respiratori, sia durante le profonde inspirazioni superano in media di 2 cm. quelli rispettivi stabiliti dagli studi anatomo-fisiologici.

Di fronte a questo fatto, accettando i limiti su accennati a cui arrivano normalmente gli apici nei comuni atti respiratori, mi sono chiesto come mai l'apice polmonare fosse capace di innalzarsi anteriormente 3 cm. posteriormente 1-2 cm. sopra questi limiti fisiologici (come risulterebbe dai dati di percussione) mentre la prima costola raggiungeva nei punti più mobili un massimo di innalzamento di cm. 1 $^1/_2$.

***

Per risolvere questo quesito pensai di ricorrere ad un metodo diretto di indagine sulla espansibilità dei polmoni in genere con speciale riguardo alla espansibilità degli apici; voglio accennare alla Röntgenoscopia ed alla Röntgenografia.

Le esperienze eseguite si possono compendiare in due ordini distinti.

I. Delimitazione con la percussione degli apici polmonari durante i comuni atti inspiratori e durante profonde inspirazioni, sia in soggetti sani che in soggetti affetti da tubercolosi polmonare, servendomi specialmente di forme sclerotiche o sclerotizzanti degli apici.

II. Röntgenoscopia — Röntgenografia.

*a*) Röntgenoscopia. Io ho sottoposto gli stessi individui su cui avevo prima praticata la percussione degli apici all'ispezione radioscopica, fissando esclusivamente la mia attenzione sulla mobilità della prima costa, sia anteriormente che posteriormente, tanto durante i comuni atti respiratori quanto durante le profonde inspirazioni, facendo in quest'ultimo caso opportunamente trattenere l'aria introdotta.

Onde avere dati più precisi sulla escursione della prima costola, ho fissato sullo schermo fluorescente, con striscia di cerotto, un pezzettino di piombo, per avere un punto fisso ben visibile coincidente in silenzio respiratorio col margine superiore della prima costa, segnavo poi con una matita sullo schermo stesso il punto raggiunto da detto margine durante le comuni e le profonde inspirazioni, misuravo poi lo spazio tra il punto fisso ed i limiti raggiunti dalla prima costola nelle sue escursioni inspiratorie.

*b*) Röntgenografia.

Per rendere più evidenti e dimostrative, e dirò anche più precisamente misurabili le oscillazioni della prima costola, nelle due modalità diverse di inspirazioni, ho pensato di fissare, con l'aiuto della radiografia, le due diverse posizioni della prima costa (nelle comuni inspirazioni e nelle profonde) sempre rispetto ad un punto fisso.

Ecco più precisamente come furono eseguite le radiografie che presento: furono eseguite due fotografie per ogni individuo (tanto sui soggetti sani come sui soggetti con sclerosi degli apici), una in silenzio respiratorio, l'altra con torace in attitudine inspiratoria forzata, facendo trattenere l'aria introdotta dopo una profonda inspirazione. L'individuo fu coricato sopra un assito; i raggi, traversando il torace obliquamente dall'innanzi all'indietro e dall'alto al basso, impressionarono la lastra fotografica posta entro lo *chassis* tra l'assito e la superficie posteriore del torace.

Prima di sottoporre il soggetto alla radiografia attaccavo con cerotto un pezzettino di piombo sopra la superficie esterna e posteriore della prima co-

stola, a due dita trasverse all'esterno della sua inserzione vertebrale, un altro pezzetto di piombo abbiamo fissato anteriormente sulla regione sopraclavicolare in un punto diametralmente opposto e sullo stesso piano orizzontale a quello posteriore; un terzo sull'angolo superiore destro dello *chassis* nella superficie aderente a quella posteriore del torace. Mettendo lo *chassis* in posto, ebbi cura di far coincidere il piombo fisso su di esso con quello posto alla superficie posteriore del torace ed indirettamente con quello anteriore posti sullo stesso asse; questo facemmo per avere dei punti fissi a cui riferire le oscillazioni della prima costola nelle due differenti attitudini respiratorie del torace.

Espongo ora le esperienze eseguite paragonando:

I. I dati sulla espansibilità degli apici desunti colla percussione con quelli ottenuti sulla mobilità della prima costola controllata all'ispezione radioscopica, sia nelle comuni respirazioni come nelle profonde inspirazioni, in soggetti sani ed ammalati.

II. I dati sulla espansibilità degli apici desunti colla percussione con quelli ottenuti sulla mobilità della prima costola controllata colla radiografia, in soggetti sani e malati, sia in silenzio respiratorio, sia in forzata attitudine inspiratoria.

S... S..., anni 16, sano, conciatore.

I. Limite degli apici alla percussione:

*a*) nelle comuni respirazioni:

| | | | |
|---|---|---|---|
| AD | l'apice arriva | sopra la clavicola | cm. 2 ½. |
| AS | id. | id. | » 2. |
| PD | id. | a livello della 7ª vert. cerv. | |
| PS | id. | un po' sotto | id. |

*b*) nelle profonde inspirazioni:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AD | l'apice arriva | sopra il limite | fissato in *a*) | cm. | 3. |
| AS | id. | id, | id. | » | 2 ½. |
| PD | l'apice arriva | sopra il limite | fissato in *a*) | » | 1. |
| PS | id. | id. | id. | » | 1. |

II. Innalzamento della prima costa all'ispezione radioscopica:

*a*) nelle comuni respirazioni:

| | | |
|---|---|---|
| AD | prima costa | quasi immobile. |
| AS | id. | id. |
| PD | id. | immobile. |
| PS | id. | id. |

*b*) nelle profonde respirazioni:

| | | | |
|---|---|---|---|
| AD | la prima costa | si eleva | cm. 1. |
| AS | id. | id. | quasi cm. 1. |
| PD | id. | id. | cm. ½. |
| PS | id. | id. | » ½. |

*NB.* — AD, anteriormente a destra; AS, anteriormente a sinistra; PD, posteriormente a destra; PS, posteriormente a sinistra.

N... B..., anni 15, sano, cameriere.

I. Limite degli apici alla percussione:

*a*) nelle comuni respirazioni:

AD l'apice arriva sopra la clavicola cm. 3.
AS id. id. id. » 2.
PD id. un po' sopra la 7ª vert. cerv.
PS id. id. id.

*b*) nelle profonde inspirazioni:

AD l'apice arriva sopra il limite fissato in *a*) cm. 3.
AS id. id. » 2 ½.
PD id. id. » 1 ½.
PS id. id » 1 ½.

II. Innalzamento della prima costa all'ispezione radioscopica:

*a*) nelle comuni respirazioni:

AD la prima costa si eleva meno di cm. ½.
AS id. id. » ½.
PD id. è immobile.
PS id. id.

*b*) durante le profonde inspirazioni:

AD la prima costa s'eleva cm. 1 ½.
AS id. id. » 1 ½.
PD id. id. » ½.
PS id. id. » ½.

F... G..., anni 20, sano, marinaio.

I. Limite degli apici alla percussione:

*a*) nelle comuni respirazioni:

AD l'apice arriva sopra la clavicola cm. 3 ½.
AS id. id. » 3.
PD id. alla 7ª vert. cerv.
PS id. id.

*b*) nelle profonde inspirazioni:

AD l'apice arriva sopra il limite segnato in *a*) cm. 3 ½.
AS id. id. id. » 3.
PD id. id. id. » 1 ½.
PS id. id. id. » 1 ½.

II. Innalzamento della prima costa all'ispezione radioscopica:

*a*) nelle comuni respirazioni:

AD prima costa quasi immobile.
AS id. id.
PD id. immobile.
PS id. id.

*b*) nelle profonde inspirazioni:

AD s'eleva cm. 1.
AS id. » 1.
PD id. » ½.
PS id. » ½.

F... R..., anni 14, sano.

I. Limite degli apici alla percussione:

*a*) nelle comuni respirazioni:

AD l'apice arriva sopra la clavicola cm 2 ½.
AS id. id. » 2 ½.

PD l'apice arriva un po' sotto alla 7ª vert. cerv.
PS id. id. id.
*b*) nelle comuni respirazioni:
AD l'apice arriva il limite segnato in *a*) cm. 2 ½.
AS id. id. id. » 2 ½.
PD id. id. id. » 1.
PS id. id. id. » 1.

II. Innalzamento della prima costa all'ispezione radioscopica:
*a*) nelle comuni respirazioni:
AD la prima costa s'eleva meno di cm. ½.
AS id. id. id. » ½.
PD id. immobile.
PS id. id.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD la prima costa s'eleva cm. 1.
AS id. id. » 1.
PD id. id. » ½.
PS id. id. » ½.

P... A..., 25 anni, bronco-polmonite dell'apice destro.

I. Limite degli apici alla percussione.
*a*) nelle comuni respirazioni:
AD l'apice arriva sopra la clavicola cm. 3.
AS id. id. id. » 3.
PD id. sotto la 7ª vert. cerv. ½.
PS id. id. id.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD Apice arriva sopra il limite fissato in (*a*) cm. 1 ½.
AS id. id. id. » 2 ½.
PD id. id. id. » ½.
PS

II. Sollevamento della prima costa all'ispezione radioscopica
*a*) nelle comuni respirazioni:
AD prima costa quasi immobile.
AS id. s'eleva cm. ½.
PD id. è immobile.
PS id. id.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD prima costa s'eleva cm. ½.
AS id. id. » 1 ½.
PD id. id. » ½.
PS id. id. » ½.

C... E..., 37 anni, operaio. Sclerosi all'apice sinistro.

I. Limite degli apici alla percussione.
*a*) nelle comuni respirazioni:
AD l'apice arriva sopra alla clavicola cm. 3.
AS id. id. id. » 2.
PD id. alla 7ª vert. cerv.
PS id. sotto la 7ª vert. cerv. cm. ½.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD l'apice arriva sopra il limite fissato in (*a*) cm. 3 ½.
AS id. id. id. » 1 ½.

PD l'apice arriva sopra il limite fissato in (*a*) cm. 1 ½.
PS id. id. id. » ½.
II. Elevazione della prima costa all'ispezione radioscopica.
*a*) nelle comuni respirazioni:
AD prima costa s'eleva cm. ½.
AS id. quasi immobile.
PD id. immobile.
PS id. id.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD prima costa s'eleva cm. 1 ½.
AS id. quasi immobile.
PD id. s'eleva cm. ½.
PS id. immobile.

P... C..., anni 18. Sclerosi dell'apice destro.
I. Limite degli apici alla percussione.
*a*) nelle comuni inspirazioni:
AD l'apice s'eleva sopra la clavicola cm. 2.
AS id. id id. » 3.
PD id. id. la 7ª vert. cerv. cm. ½.
PS id. id. id. » ¼.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD l'apice arriva sopra il limite fissato in (*a*) cm. 2.
AS id. id. id. » 1 ½.
PD id. id. id. » 1.
PS id. id. id. » 1 ½.
II. Elevazione prima costa all'ispezione radioscopica.
*a*) nelle comuni respirazioni:
AD prima costa immobile.
AS id. s'eleva cm. ½.
PD id immobile.
PS id. id.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD prima costa s'eleva cm. ½.
AS id. id. » 1 ½.
PD id. quasi immobile.
PS id. s'eleva cm. ½.

F... A..., anni 17. Bronchiolite dell'apice destro.
I. Limite degli apici alla percussione.
*a*) nelle comuni inspirazioni:
AD l'apice arriva sopra la clavicola cm. 2.
AS id. id. » 2 ½.
PD id. alla 7ª vert. cerv.
PS id. id.
*b*) nelle profonde inspirazioni:
AD l'apice arriva sopra il limite segnato in (*a*) cm. 3.
AS id. id. id. » 3.
PD id. id. id. » 1 ½.
PS id. id. id. » 1 ½.
II. Innalzamento della prima costa all'ispezione radioscopica.
*a*) nelle comuni inspirazioni:
AD prima costa è quasi immobile.
AS id. id.

PD prima costa è immobile.
PS id. id.
b) nelle profonde inspirazioni:
AD prima costa s'innalza cm. 1.
AS id. id. » 1.
PD id. id. » ½.
PS id. id. » ½.

II.

F... A..., anni 16, sano, commesso
I. Limite degli apici alla percussione.
a) nelle comuni inspirazioni:
AD l'apice arriva sopra la clavicola cm. 2 ½.
AS id. id » 2.
PD in corrispondenza della 7ª vert. cerv.
PS id id. id.
b) nelle profonde inspirazioni:
AD sopra apice arriva sopra il limite se fissato in (a) cm. 3.
AS id. id. id. » 2 ½.
PD id. id. id. » 1 ½.
PS id. id. id. » 1 ½.

II. *Radiografia* — Dalle due radiografie eseguite col metodo suddetto, l'una fatta in silenzio respiratorio, l'altra a torace in attitudine inspiratoria forzata, risulta che la differenza di distanza della prima costa dal punto fisso di repere sullo schermo, nelle due differenti modalità inspiratorie, è esattamente di cm. 1.

N... N..., anni 25, sana.
I. Limite degli apici alla percussione.
a) nelle comuni respirazioni:
AD l'apice arriva sopra la clavicola cm. 2 ½.
AS id. id. » 2 ½.
PD id. id. » 1.
PS id. id. » 1.
b) nelle profonde inspirazioni:
AD l'apice arriva sopra il limite segnato in a) cm. 2 ½.
AS id. id. » 2 ½.
PD id. id. » 1 ½.
PS id. id. » 1 ½.

II. *Radioscopia.* — Dalle due radiografie eseguite col metodo solito nelle due differenti attitudini respiratorie risulta che la differenza di distanza della prima costa dall'apice dell'apofisi traversa della 7ª vertebra cervicale è insensibile.

B... G..., anni 32, sclerosi dell'apice destro.
I. Limite degli apici con la percussione.
a) comuni respirazioni:
AD l'apice arriva sopra alla clavicola cm. 2.
AS id. id. » 2 ½.
PD id. sotto la 7ª vert. cerv. cm. ½
PS id. al livello della 7ª vert. cerv.

N. N. d'anni 35. — Projezione posteriore. Sana.

Il segno rettangolare si riferisce al limite percussorio del polmone anteriormente; il triangolare a quello posteriore. Tutti e due i limiti sono stati determinati nella massima inspirazione. Il Röntgenogramma è stato fatto in attitudine inspiratoria in 10 secondi di posa.

*b*) nelle profondi inspirazioni:

| | | | |
|---|---|---|---|
| AD l'apice arriva sopra il limite fissato | in *a*) | cm. | 2. |
| AS id. | id. | » | 3. |
| PD id. | id. | » | 1. |
| PS id. | id. | » | 1 ½. |

II. *Radiografia.* — Le due prove eseguite, col metodo solito, una in silenzio respiratorio, l'altra in attitudine inspiratoria forzata, per quanto poco bene riuscite, dimostrano tuttavia che la differenza di distanza della 1ª costa dal punto fisso sullo *chassis* nei due tempi diversi di modalità inspiratoria è di molto inferiore di cm. 1.

C... A..., anni 17, sclerosi dell'apice destro.

I. Limite degli apici alla percussione.

*a*) nelle comuni inspirazioni:

| | | | |
|---|---|---|---|
| AD l'apice s'eleva sopra la clavicola | | cm. | 2. |
| AS id. | id. | » | 3. |
| PD id. 7ª vert. cerv. | | » | ½. |
| PS id. | id. | » | ¼. |

*b*) nelle profonde inspirazioni:

| | | | |
|---|---|---|---|
| AD arriva sopra il limite fissato | in *a*) | cm. | 2 ½. |
| AS id. | id. | » | 2 ½. |
| PD id. | id. | » | 1. |
| PS id. | id. | » | 1 ½. |

II. *Radiografia.* — Le due prove eseguite, nel modo solito, una in silenzio respiratorio, l'altra in attitudine inspiratoria forzata dimostrano che la differenza di distanza della prima costola da un punto fisso è nei due tempi diversi di modalità inspiratoria di cm. ½ circa.

Da tutte queste esperienze risultano chiari ed evidenti i fatti che seguono, desunti dall'indagine radiologica:

I. La prima costola negli individui sani, nei comuni atti inspiratori è posteriormente immobile, ed anteriormente si innalza al massimo di ½ cm.

II. Nelle profonde inspirazioni posteriormente la prima costola subisce un inalzamento massimo di ½ cm., anteriormente un inalzamento massimo di cm. 1 ½.

III. Negli individui poi affetti da forme sclerotiche dell'apice, ha anteriormente delle escursioni più limitate che possono giungere ad un minimo di ½ cm.

Ora, se noi paragoniamo i dati ottenuti dall'indagine radiologica a quelli ottenuti colla percussione risulta subito evidente il fatto che la percussione ci dà un innalzamento dell'apice polmonare assai maggiore di quello che constatiamo radiologicamente col movimento della prima costola.

Infatti, colla percussione noi possiamo constatare un innalzamento dell'apice polmonare che può giungere fino a 3 cm. circa, durante le profonde inspirazioni nel polmone sano, mentre nel polmone ammalato possiamo arrivare ad una dilatazione di circa 1 cm. e ½. Ora la contradizione dei dati ottenuti colla percussione e quelli ottenuti radiologicamente è spiccata.

Come si può spiegare?

Facciamo notare anzitutto, che coll'indagine radiologica si studia il mo-

vimento della prima costa, ossia si vede di quanto si innalza questa prima costola durante i movimenti respiratori, invece colla percussione noi studiamo lo spostamento verso l'alto della risonanza chiara polmonare.

Parrebbe a prima vista che i due fatti dovessero essere strettamente collegati l'uno all'altro; ed in verità il polmone non si può espandere, se la gabbia toracica non si innalza cioè si deve ammettere che l'espansione dell'apice sia proporzionale all'innalzamento della prima costola. Ma, si badi bene, si è detto proporzionale e non esattamente corrispondente perchè nella espansione dell'apice bisogna prendere in considerazione, non solo il suo spostamento verso l'alto, ma anche l'aumento del suo diametro antero-posteriore. Ora questo secondo fattore è, come c'insegna la fisiologia, di gran lunga più importante del primo, ed esso contribuirebbe per la massima parte a dare all'apice polmonare una maggiore capacità.

Se ora noi ci riferiamo col pensiero alle condizioni nelle quali si pratica la percussione, vediamo che questo aumento del diametro antero-posteriore avrà grande importanza nello stabilire i limiti superiori della risuonanza polmonare. Ed infatti, qualora pensiamo che l'apice polmonare è foggiato a cono in cui sta racchiusa una sottile lingua di tessuto polmonare, è facile comprendere che questa zona di polmone possa anche non dare una risuonanza evidentemente chiara alla percussione, qualora essa sia di piccolo spessore.

Supponiamo invece che lo spessore di questa lingua polmonare aumenti, allora avremo risuonanza chiara là dove prima non esisteva, pur esistendo tessuto polmonare.

A rendere questo fenomeno ancora più evidente si aggiunga il fatto, che aumentando il diametro antero-posteriore del torace, vengono maggiormente distese, o meglio dire diminuite di spessore, le parti molli, quindi il dito percuotente si troverà più vicino al tessuto polmonare; ciò contribuirà vieppiù a darci una risuonanza sempre più chiara del polmone stesso.

Oltre a questo, dobbiamo prendere in considerazione anche un altro fattore che interviene nell'inspirazione forzata, costituita dalla dilatazione, che chiameremo passiva del polmone stesso. Infatti suppongansi di avere un torace in completa inspirazione : avverrà che, se in primo tempo, lo stato di contrazione dei muscoli inspiratori si manterrà bene evidente, in secondo tempo invece essi tenderanno naturalmente a rilasciarsi, e, se la persona non lascia sfuggire aria dalla cassa toracica, avverrà che la pressione dell'aria contenuta nel torace stesso aumenterà. Ed allora una parte di gas che è contenuta in zone polmonari sottoposte a più alta pressione, per esempio le porzioni inferiori del polmone, potrà refluire a zone poste sotto minor pressione, quali sono appunto le apicali; in tal caso abbiamo appunto una dilatazione maggiore degli apici polmonari, che si manifesterà con una risuonanza maggiormente chiara senza, si noti bene, che la prima costola venga ad innalzarsi minimamente.

Abbiamo dunque questi tre ordini di fattori che spiegano la contradizione apparente tra i dati risultanti da l'indagine radiologica e quelli ottenuti colla percussione.

Volendo riassumere più brevemente il nostro concetto dovremmo dire, che l'errore imputabile alla percussione si ha, non durante il periodo inspiratorio ma durante l'espiratorio e cioè che durante quest'ultima fase la percussione ci dà una risuonanza più bassa del vero perchè non vibrano zone di polmone che sono troppo esigue e poco ripiene d'aria.

Se a questo aggiungiamo, che la percussione, come è noto, dà limiti sempre più o meno estesi, per la propagazione delle onde sonore, noi crediamo di aver spiegato abbastanza esaurientemente l'apparente contraddizione che esiste tra reperto radiologico e percussione.

Le conclusioni alle quali addiveniamo sono quindi le seguenti:

1° Lo scheletro dell'apice polmonare e più precisamente la prima costa, negli individui sani e durante le comuni inspirazioni, è posteriormente immobile ed anteriormente raggiunge un massimo di innalzamento di mezzo centimetro. Nelle profonde inspirazioni raggiunge posteriormente un massimo d'innalzamento di mezzo centimetro, anteriormente un massimo di cm. 1 ½. Negli individui poi affetti da forme sclerotiche dell'apice la prima costola ha delle escursioni più limitate che possono giungere anteriormente ad un minimo di mezzo centimetro.

2° L'espansione dell'apice polmonare avviene però per la massima parte secondo il diametro antero-posteriore piuttosto che dal basso all'alto.

3° L'innalzamento maggiore dell'apice polmonare, riscontrato con la percussione, non è reale ma apparente e dovuto alle condizioni di maggiore risuonanza in cui si trova il polmone stesso così espanso.

---

## II.

Istituto di Patologia medica dimostrativa in Firenze
diretto dal prof. F. Schupfer

# Il potere opsonico degli essudati delle cavità sierose.

Ricerche del prof. FERRUCCIO SCHUPFER, direttore dell'Istituto.

*(Continuazione e fine, vedi fasc. 11).*

Passando ora a discutere il comportamento degli essudati da stafilococco, e paragonando l'indice opsonico dell'essudato con quello del siero di sangue del malato stesso, diremo che nel caso XII di setticopioemia stafilococcica, nei primissimi giorni di malattia, quando l'essudato pleurico si era appena formato, ed era sieroso leggermente corpuscolato, l'indice opsonico per lo stafilococco era maggiore di quello del sangue, mentre per gli altri germi,

e specialmente per il bacillo di Koch, era molto minore. L'essudato, che rimase sempre citrino leggermente torbido, si riassorbì rapidamente, e, durante la fase di riassorbimento, mostrò un comportamento del suo indice opsonico per lo stafilococco del tutto inverso, poichè esso divenne minore di quello del sangue, mentre quello per il diplococco aumentò e divenne maggiore. Nel B. (caso XII) quindi si notò una certa tendenza nell'essudato a comportarsi, per rispetto allo stafilococco, diversamente da quello ch'esso si comportava per gli altri germi, il che del resto è conforme a quanto in questo malato già avevamo notato a proposito del siero del suo sangue circolante.

Se però si considera l'indice opsonico dell'essudato pleurico del B. (caso XII) rispetto a quello del sangue di uomo normale, si vede come l'indice per lo stafilococco, che in principio era molto superiore alla norma, nella fase di riassorbimento divenne normale, sebbene in questa fase il suo indice fosse solo i $^{2}/_{3}$ di quello del siero di sangue del malato stesso. Ed in primo tempo si notò anche che, rispetto al siero normale, l'essudato aveva un indice altissimo per lo stafilococco, mentre lo aveva basso per il diplococco e bassissimo per il bacillo di Koch.

Rappresenta questo comportamento la regola negli essudati da stafilococco? Le ricerche su questi essudati sono molto scarse. Un'osservazione del Simon di stafilo- e streptococcemia, in cui l'indice opsonico del liquido pleurico per lo stafilococco era 0.63 e quello del sangue 1.00, non è utilizzabile appunto perchè si trattava di infezione mista, e nel liquido pleurico c'era certamente lo streptococco. Il caso di empiema osservato dal Simon stesso non pare sia stato definito dal lato batteriologico, ed in un altro esistevano nel liquido peritoneale contemporaneamente cocchi, diplococchi ed altri germi. Restano quindi le sole esperienze dell'Opie, il quale, iniettando lo stafilococco piogene aureo nel peritoneo di cavie, trovò che l'essudato peritoneale così prodotto aveva una bassissima percentuale media fagocitaria sia per lo stafilococco (2 invece di 16 che si aveva col siero di sangue), sia per il *b. typhi* (0.16 invece di 8.44).

Questa esperienza, che è l'unica che ci fu dato trovare nella letteratura, non è certo in accordo colle nostre ricerche, in cui l'essudato aveva invece un indice opsonico altissimo. Però noi facciamo osservare che gli essudati delle sierose, provocati dallo stesso germe o dalla stessa sostanza, possono avere un indice opsonico diverso a seconda della qualità dell'essudato che si produce, in quanto che l'Opie stesso trovò che, quando s'inietta la trementina nella pleura, se si produce un essudato purulento, questo non ha affatto o quasi affatto potere opsonico, mentre se si produce un essudato siero-fibrinoso l'indice opsonico può esser uguale a quello del siero di sangue dell'animale in esperimento. La differenza tra i risultati nostri e quelli dell'Opie può quindi spiegarsi col fatto che l'Opie, iniettando lo stafilococco

nel peritoneo delle cavie produsse un essudato purulento, mentre nel nostro caso avevamo un essudato siero-fibrinoso leggermente torbido, il sedimento del quale in gran parte non era costituito da polinucleati neutrofili, ma da cellule mononucleate. Noi però non crediamo che dalla nostra osservazione possa senz'altro trarsi la conseguenza che l'essudato pleurico prodotto dallo stafilococco, se è semplicemente siero-fibrinoso, ha un contenuto in opsonine molto superiore a quello del siero normale. Non bisogna infatti dimenticare che nel nostro malato anche l'indice opsonico del siero di sangue era altissimo, e che il contenuto opsonico dell'essudato oscillò in modo press'a poco parallelo ad esso. La conclusione quindi, che secondo noi se ne può trarre, è che gli essudati da stafilococco, quando sono sierosi, possono avere un contenuto opsonico che si avvicina a quello del sangue del malato, dal quale provengono, anche se l'indice di questo è molto elevato. Noi escludiamo anche che nel nostro caso l'altezza dell'indice opsonico dell'essudato dipendesse dal fatto ch'esso si andò rapidamente riassorbendo, sia perchè a proposito della tubercolosi non osservammo nulla di simile, sia perchè quando il liquido era stazionario aveva un indice maggiore di quando andava riassorbendosi, sia infine perchè nell'acme del riassorbimento l'indice si era ridotto a 1.00. Un altro fatto notevole è che, nonostante l'altissimo indice opsonico dell'essudato, gli stafilococchi, in esso contenuti, non si trovavano che in scarsissimo numero fagocitati dai leucociti dell'essudato. Ma su questo punto avremo occasione di tornare.

Esaminando ora i casi di pleurite da diplococco, vediamo subito che il loro comportamento fu molto caratteristico ed uniforme. In tutti i nostri casi gli essudati diplococcici non possedevano affatto o pochissimo potere fagocitario per il diplococco, perchè il loro indice oscillò fra 0.00 e 0.14. Tale diminuzione del potere opsonico fu minore nel caso XIV, massima negli altri due (casi XIII e XV). Nel XIV essa fu press'a poco uguale per il diplococco, per lo stafilococco e per il bacillo di Koch, negli altri due fu massima per il diplococco, ma minore per gli altri due, e specialmente per lo stafilococco. Anzi nel caso XIII, fino a che l'essudato era recente e poco corpuscolato, rimaneva discretamente conservato il suo potere fagocitario per lo stafilococco, mentre era nullo o quasi nullo quello per il diplococco, per lo streptococco e per il bacillo di Koch. Nè si deve ritenere che la diversità dipenda dalla varia virulenza dei germi adoperati, perchè il diplococco da noi usato nelle prove sull'opsonismo si faceva benissimo fagocitare quando si usava il siero normale. E si noti bene che le predette considerazioni sono le stesse sia che si consideri l'indice per rispetto a quello del sangue del malato, sia che lo si consideri per rispetto a quello del sangue normale.

Un altro fatto che parrebbe risultare dalle nostre ricerche è che, quanto più antico è un essudato diplococcico tanto minore è il suo potere fagocitario,

e che, mentre un essudato recente può ancora esercitare un certo potere opsonico, specie per lo *stafilococco*, in seguito perde anche questo potere. Noi però riteniamo che in questo comportamento non si debba attribuire importanza proprio al lasso di tempo, durante il quale l'essudato è rimasto nel cavo pleurico; ma che ciò sia dovuto piuttosto alla maggior purulenza, che l'essudato nei nostri casi a mano a mano andò acquistando. Ed infatti nel caso XIV, in cui l'essudato presentava scarso sedimento, l'indice opsonico era più alto che negli altri due. Tale comportamento ricorda quello che si ha collo stafilococco, sebbene la diminuzione del potere opsonico degli essudati da diplococco, a parità di purulenza, sia stata nei nostri casi molto più spiccata che in quelli da stafilococco.

Un altro fatto che risulta dalle nostre osservazioni è che quando si vede un essudato conservare un indice opsonico per lo stafilococco maggiore che per altri germi, non si deve affatto concludere che si tratti di essudato da stafilococco, poichè dalla nostra esperienza risulta che lo stafilococco più facilmente di altri germi può farsi fagocitare anche in presenza di essudati determinati da altri batterî e dotati, per rispetto a questi ultimi e per rispetto anche ad altri germi, di molto minor potere fagocitario. Infatti anche in un caso dell'Opie un essudato peritoneale da bacillo del tifo era privo di opsonine per il *b. typhi*, mentre ne era ancora parzialmente dotato per lo stafilococco. L'Opie parla di accenno alla specificità in questo caso; ma a noi pare che prima di pensare alla specificità sarebbe stato necessario cimentare quell'essudato anche con altri germi.

Nè a quanto or ora dicevamo a proposito dei rapporti fra purulenza di un essudato e diminuzione del suo indice opsonico contraddice il caso XII in cui l'essudato era ricco di opsonine, sebbene il sedimento del liquido pleurico fosse abbondante quasi quanto nel caso XIII in cui l'indice opsonico era molto basso. Si deve infatti ricordare che nel caso XII il sedimento non era veramente purulento, ma in maggior parte costituito da cellule mononucleate medie e grandi, e che l'essudato stesso si riassorbì in modo estremamente rapido, come avviene per i liquidi non purulenti, mentre nel caso XIII il liquido divenne sempre più purulento e rese necessaria la toracotomia.

Le uniche ricerche sugli essudati da diplococco esistenti nella letteratura sono quelle del Wolf, ed anche in esse tali essudati si mostrarono privi o quasi di opsonine. Essi però possono ben poco servirci per la nostra discussione, perchè nella memoria del Wolf, non sono detti i caratteri dell'essudato, nè la sua durata, nè il suo esito.

Il Wright ed il Wolf non emettono alcuna ipotesi per spiegare il basso indice opsonico degli essudati; il Simon invece, avendo trovato che la loro aggiunta al siero normale provocò nei suoi casi una diminuzione del potere opsonico di quest'ultimo, molto maggiore di quella che si ha aggiungendo

al siero stesso una eguale quantità di soluzione salina o di trasudato a basso indice opsonico, pensò che negli essudati potessero esistere sostanze inibitrici. E tali sostanze, secondo lui, si potrebbero avere, in malati infetti, anche nel sangue circolante, avendo visto che anche il siero del sangue di una malata affetta da setticemia d'origine appendicolare, aggiunto al siero normale, ne abbassava esageratamente il potere fagocitario.

Giova però osservare, che tali risultati sono eccezionali; e non sono costanti neanche in uno stesso individuo esaminato in tempi diversi. Infatti il Simon stesso, che nella malata suddetta aveva avuto il 25 novembre il risultato sopra riferito, trovò che il 25 febbraio l'aggiunta del siero della malata al siero normale, lungi dal diminuirne l'indice opsonico, lo esaltava notevolmente, tanto che avendo in un altro caso ottenuto un risultato analogo, egli è costretto a pensare che nel siero di sangue degli infermi possano esistere talora sostanze inibitrici, talora opsonine legate.

Anche l'Opie avendo nelle sue esperienze trovato che l'aggiunta di essudato al siero normale o non ne altera, o ne esalta il potere fagocitario, ammise l'esistenza negli essudati di opsonine legate o ai germi o alle cellule, contenute in gran numero negli essudati purulenti. Secondo lui gli essudati da *b. typhi* e da *b. sui pestis* avrebbero il potere di esaltare il potere fagocitario del siero normale al quale venissero aggiunti, quelli da stafilococco e da trementina lo lascierebbero inalterato.

Però chi ben consideri le sue esperienze vedrà facilmente che anche questi ultimi essudati si comportano come i primi. La differenza apparente dipende dal fatto che l'Opie, nelle esperienze sui primi, paragona i risultati avuti aggiungendo ad un volume di siero un volume di essudato con quelli ottenuti aggiungendo ad un volume di siero un volume di soluzione salina; mentre nelle esperienze sui secondi non aggiunge al siero di controllo un volume di soluzione salina, ma un altro volume di siero normale. Ora, se aggiungendo ad un siero normale un essudato privo o quasi di opsonine si ottiene un indice opsonico uguale a quello che si ha se invece dell'essudato si aggiunge un altro volume di siero normale, vuol dire, non che l'aggiunta dell'essudato non ha avuto alcuna influenza come dice l'Opie, ma che ne ha esercitata una molto favorevole.

Le esperienze, in cui veramente l'aggiunta dell'essudato da diplococco al siero normale non ne modificò l'indice opsonico, sono solamente quelle del Wolf.

Ora per chiarire questi risultati, troppo spesso contradditori, noi istituimmo sui nostri infermi alcune ricerche che sono riassunte nella seguente tabella:

| B... G... caso XII | Indice opsonico | 24 aprile | 26 aprile |
|---|---|---|---|
| Leucociti del sangue. . Siero dell'essudato. . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 3.35 | 0.98 |
| | del Simon | 1.81 | 1 01 |
| | medio | 2.58 | 1.00 |
| Sedimento dell'essudato Siero dell'essudato. . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 0.05 | 0.20 |
| | del Simon | 0.15 | 0.39 |
| | medio | 0.10 | 0.30 |
| Sedimento dell'essudato Siero normale . . . . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 0.04 | 0.15 |
| | del Simon | 0.07 | 0.29 |
| | medio | 0.06 | 0.22 |
| Leucociti del sangue. . Sedimento dell'essudato Siero normale . . . . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 0.16 | |
| | del Simon | 0.28 | |
| | medio | 0.22 | |
| Leucociti del sangue. . Soluzione salina . . . . Siero normale . . . . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 1.22 | |
| | del Simon | 1.15 | |
| | medio | 1.19 | |
| Sedimento dell'essudato Soluzione salina. . . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 0.01 | 0.006 |
| | del Simon | 0.03 | 0.01 |
| | medio | 0.02 | 0.008 |
| Leucociti del sangue. . Siero dell'essudato. . . Siero normale . . . . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 0.58 | |
| | del Simon | 0.67 | |
| | medio | 0.63 | |
| Leucociti del sangue . Soluzione salina . . . . Siero normale . . . . . Stafilococco . . . . . . | del Wright | 0.95 | |
| | del Simon | 0.91 | |
| | medio | 0.93 | |

| R... R... caso XIII | Indice opsonico | 5 aprile | 12 aprile | 21 aprile |
|---|---|---|---|---|
| Leucociti del sangue . Siero dell' essudato . . Diplococco . . . . . . | del Wright | 0.09 | 0.03 | 0.00 |
| | del Simon | 0.26 | 0.07 | 0.00 |
| | medio | 0.18 | 0.05 | 0.00 |
| Sedimento dell' essud. Siero dell'essudato . . Diplococco . . . . . . | del Wright | 0.15 | 0.13 | 0.04 |
| | del Simon | 0.24 | 0.25 | 0.06 |
| | medio | 0.20 | 0.19 | 0.05 |
| Sedimento dell' essud. Siero normale . . . . Diplococco . . . . . . | del Wright | 0.94 | 0.72 | 0.04 |
| | del Simon | 0.90 | 0.89 | 0.07 |
| | medio | 0.92 | 0.85 | 0.06 |
| Leucociti del sangue, . Sedimento dell'essud. Siero normale . . . . Diplococco . . . . . . | del Wright | .. | 0.57 | 0.03 |
| | del Simon | .. | 0.74 | 0.09 |
| | medio | .. | 0.65 | 0.06 |
| Leucociti del sangue. . Soluzione salina. . . . Siero normale. . . . . Diplococco . . . . . . | del Wright | .. | 0.57 | 0.37 |
| | del Simon | .. | 0.69 | 0.42 |
| | medio | .. | 0.68 | 0.40 |
| Sedimento dell' essud. Soluzione salina . . . Diplococco . . . . . . | del Wright | .. | 0.007 | |
| | del Simon | .. | 0.01 | |
| | medio | .. | 0.009 | |

Avvertiamo che, quando nella tabella è indicato sedimento dell'essudato, si intende il sedimento che si era ottenuto dall'essudato coll'aggiunta di citrato sodico all'1 % in soluzione di cloruro sodico al 0.80 %, centrifuga-

zione, e ripetuti lavaggi con soluzione fisiologica di cloruro sodico, nella quale alla fine il sedimento veniva emulsionato fino a densità press'a poco eguale a quella che si usa per i leucociti del sangue. Quando è detto siero dell'essudato s'intende il siero ottenuto dall'essudato per mezzo di prolungata centrifugazione, senza aggiunta di alcuna sostanza, e consecutiva filtrazione; ma senza previo sbattimento con perline di vetro con che facilmente questi essudati si alterano. Trattandosi nelle nostre ricerche di essudati da stafilococco e da diplococco, il liquido in generale non coagulava, anche coll'aggiunta di sangue; che se poi il liquido era alquanto ricco di fibrina, lo lasciavamo coagulare spontaneamente e poi lo centrifugavamo di nuovo. La filtrazione e la centrifugazione colla centrifuga elettrica servivano a liberare i liquidi dagli elementi cellulari, ed almeno in parte anche dai germi. Quando scriviamo soluzione salina intendiamo una soluzione di cloruro sodico al 0.85 %.

Confrontando le esperienze del Wolf, dell'Opie e del Simon con quella parte delle nostre che ad esse è analoga, vediamo che anche nei nostri casi, come in quelli del Simon, l'aggiunta dell'essudato stafilococcico o diplococcico, al siero normale diede un indice opsonico parecchio minore di quello che si aveva se, invece dell'essudato, si aggiungeva al siero la semplice soluzione salina. Però quel che a tal proposito di veramente nuovo ed importante emerge dalle nostre ricerche è che tale diminuzione del potere opsonico del siero normale si ha non solo quando ad esso si aggiunga un essudato a basso indice opsonico, come facevano il Simon e l'Opie, ma anche quando ad esso si addizioni un essudato ad indice opsonico altissimo (nel nostro caso XII l'indice del Wright era 3.35, quello del Simon 1.81, quello medio 2,58) con che, evidentemente si sarebbe aspettato un aumento e non una diminuzione del potere fagocitario di un siero, che aveva un indice opsonico di 1.00.

Un altro fatto molto importante e nuovo, che ci fu dato mettere in evidenza è che gli elementi del sedimento dell'essudato, ben lavati e posti in presenza di batterî, senza alcuna aggiunta di siero di sangue, non esercitarono, durante 15 minuti, alcuna fagocitosi. Se però a tali elementi si aggiungeva il siero di sangue, essi fino a che erano integri e vitali, esercitavano un'azione fagocitaria talora uguale, tal'altra minore, ma giammai maggiore di quella esercitata dai leucociti del sangue circolante. Ed in tale condizione di loro vitalità, non deprimevano il potere fagocitario dei leucociti del sangue, ai quali venivano mescolati. A mano a mano però che l'essudato diveniva veramente purulento ed i suoi elementi degeneravano, e si disintegravano, non solo questi perdevano ogni azione fagocitaria, anche se venivano posti in presenza di germi pochissimo virulenti, ma quando si trattava di vero pus la loro aggiunta a sieri, anche molto attivi ed a leucociti di sangue normale ne diminuiva ed anche aboliva

il potere fagocitario, molto più di quanto potesse fare l'aggiunta di altrettanta quantità di siero dell'essudato. Così, per esempio, per il caso XII avemmo i seguenti indici fagocitarî medî:

leucociti del sangue + siero normale + siero dell'essudato + stafilococco 0.63;

leucociti del sangue + siero normale + soluzione salina + stafilococco 0.95;

leucociti del sangue + siero normale + sedimento dell'essudato + stafilococco 0.22;

leucociti del sangue + siero normale + stafilococco 2.00.

Dalle ricerche nostre e da quelle degli altri autori emerge quindi una serie di fatti dei quali dobbiamo cercar di dare una soddisfacente spiegazione. Per maggior chiarezza li riassumiamo qui brevemente :

1° Un essudato od un siero di sangue patologico a basso indice opsonico, aggiunto al siero di sangue di un individuo normale, può aumentarne (Opie e Simon), lasciarne inalterato (Wolf) o deprimerne (Simon e Schupfer) il potere opsonico, senza che ciò sia in relazione col maggiore o minore indice opsonico dell'essudato o del siero patologico stesso.

2° Nelle predette condizioni la diminuzione dell'indice opsonico si può avere anche se si usa un essudato ad indice opsonico molto maggiore di quello del siero di sangue al quale viene aggiunto (Schupfer).

3° Aggiungendo ad un siero normale le cellule lavate provenienti da un essudato discretamente corpuscolato, il potere opsonico può rimanerne inalterato, fino a che si tratta di essudato recente con cellule ben conservate, vitali e capaci di fagocitosi, mentre tale potere opsonico può diminuire ed anche scomparire se le cellule provengono da un essudato purulento e sono in via di disfacimento (Schupfer).

4° La diminuzione dell'indice opsonico, che si ha in quest'ultimo caso può essere molto maggiore di quella che si osserva aggiungendo al siero normale, non gli elementi del sedimento lavato, ma il siero di questo stesso essudato centrifugato e filtrato (Schupfer).

Per spiegare i fenomeni opsonici relativi agli essudati furono, come si disse, emesse le ipotesi della presenza in essi di opsonine legate o di sostanze inibitrici. Prima però di discuterle, crediamo opportuto richiamare l'attenzione sopra un punto che a proposito dei fenomeni sopra accennati non fu dai varî autori debitamente considerato; e cioè che sui fenomeni della fagocitosi possono avere influenza i più svariati fattori quali p. e. la varia composizione di un siero e perfino la sua semplice diluizione, l'alcalinità, l'aggiunta di sostanze chimiche svariate, il caldo, il freddo, lo sbattimento, il tempo trascorso da quando fu preso il siero a quando fu usato, ecc.

Ora se ciò fu dimostrato per il siero di sangue normale, si potrà trascu-

rarne l'importanza a proposito degli essudati delle cavità sierose, i quali, anche a prescindere dalla presenza di sostanze di origine batterica, possono avere una concentrazione molecolare, una reazione, una percentuale di siero-albumina e di globulina, una resistenza, ecc., così diversa da quella del siero del sangue al quale vengono aggiunti, e che quindi possono variamente alterare? E si noti che la composizione di un essudato può essere diversa a seconda che si tratta di essudato antico o recente, di essudato dato da un germe piuttosto che da un altro, e per uno stesso germe a seconda del grado di sua virulenza, ecc.

La diversa composizione di un essudato potrà quindi aver azione diversa sui movimenti ameboidi dei leucociti, sui germi che si usano nelle esperienze e sulla attività delle stesse opsonine. Perciò, quando ad un siero normale si aggiunge nelle prove sull'opsonismo, un essudato od un siero patologico, è secondo noi un errore quello di considerare solo il grado di diluizione che si è arrecato al siero, o se si sono o no aggiunte sostanze, già preformate, capaci di combinarsi o di inibire l'azione delle opsonine, non occcupandosi menomamente di quelle alterazioni chimiche, fisiche e biologiche che dalla mescolanza di quei due liquidi possono essere derivate, e le quali certamente modificano il mestruo nel quale anche le opsonine del siero normale ed i leucociti devono agire. E per dimostrare quanto facilmente e variamente anche la semplice diluizione di un siero possa modificarne l'indice opsonico ci basterà ricordare i risultati ottenuti diluendo il siero normale con soluzione fisiologica di cloruro sodico.

In tutte le ricerche sull'opsonismo si suole ad un dato siero aggiungere leucociti e batterî sospesi in soluzione fisiologica di cloruro sodico. Nulla adunque parrebbe ci fosse di più innocuo per le opsonine, di questa soluzione salina, per cui sarebbe da aspettarsi che una ulteriore aggiunta di essa portasse una diminuzione dell'indice opsonico, proporzionale alla quantità che di essa si usa. Invece così non è; e se ad un volume di siero, ad uno di emulsione batterica e ad uno di emulsione leucocitaria si aggiunge un altro volume di soluzione salina l'indice opsonico non sempre diminuisce, come dovrebbe, da 1 a 0.75; ma si hanno i risultati più disparati. Infatti diluendo in tal modo sieri normali, i quali per conseguenza dovrebbero avere tutti un indice di 1.00, le cifre ottenute dal Simon furono 1.00, 0.88, 0.80 0.78, 0.72, 0.55, 0.44, 0.22; quelle ottenute da noi 1.19, 1.00, 0.93, 0.68, 0.40. Ed un fatto simile si ha aggiungendo ai sieri normali i semplici trasudati, ossia liquidi che molto più degli essudati si accostano alla composizione del siero di sangue. Il Simon, a vero dire, sostiene che l'aggiunta di tali trasudati a sieri normali esercita solo quel tanto di azione che dipende dalla maggior diluizione; ma a noi pare che ciò non sia un fatto costante. Infatti, per citare una esperienza tratta dal Simon stesso, noi vediamo che, unendo parti

uguali di liquido d'idrocele (ad indice 0.12) e di siero normale, si ebbe un indice di 0.66; mentre unendo parti uguali di siero normale e di soluzione salina l'indice fu 0.72. Ora se si considera che il liquido d'idrocele aveva già di per sè un certo potere opsonico, il che non può dirsi della soluzione salina, la sua aggiunta al siero normale avrebbe dovuto, secondo le idee del Simon, dare dare un indice superiore e non inferiore quello ottenuto colla soluzione salina.

Questi fatti non devono quindi essere trascurati quando si tratti d'interpretare le modificazioni che l'indice fagocitario subisce diluendo un siero con altri essudati o sieri patologici. Essi però non escludono che in questi ultimi possano avvenire delle modificazioni anche profonde delle opsonine, per il che depongono molti dei resultati da noi e da altri avuti. Conviene quindi discutere le ipotesi, alle quali più sopra accennavamo, relative alla presenza negli essudati e nei sieri patologici di opsonine legate o di sostanze ad azione antiopsonica. In tale discussione considereremo le opsonine nel senso in cui le concepiscono il Wright e coloro che emisero le predette ipotesi. E cominciando ad analizzare l'ipotesi relativa all'esistenza di opsonine legate con altre sostanze, diciamo subito che, secondo essa, tale legame dovrebbe esser molto labile, dal momento che, per render nuovamente libere queste opsonine, basta nella maggioranza dei casi aggiungere agli essudati ed ai sieri patologici un siero normale. Qui però sorge subito la domanda. In tali casi si deve ammettere che le opsonine siano legate ai germi, agli elementi cellulari o ad altre sostanze? La supposizione che esse siano scarse negli essudati perchè sono legate ai germi non può spiegare la maggior parte dei risultati sopra riportati; tanto più non avendo noi trovato nelle nostre osservazioni alcun parallelismo tra ricchezza dei germi di un essudato ed altezza del suo indice opsonico. Che anzi, tra i nostri casi di pleurite diplococcica, il XIII era quello che, rispetto agli altri, presentava un essudato straordinariamente più ricco di germi, nel mentre il suo indice opsonico, invece di essere minore, era maggiore che negli altri, i quali erano molto meno ricchi e talora addirittura poveri di germi. Ma oltre a ciò non si capirebbe perchè l'aggiunta di un siero normale dovrebbe rendere di nuovo libere queste opsonine, le quali sarebbero legate a germi molto virulenti e quindi poco o nulla fagocitabili. Infatti nella predetta nostra osservazione XIII, in cui il diplococco proveniente dalle nostre culture era morfologicamente così diverso da quello dell'essudato da poterne essere con tutta facilità distinto, osservammo che, nelle prove sull'opsonismo, fatte coll'essudato non filtrato, mentre il primo era fagocitato in abbondanza, il secondo non lo era affatto. Ma v'ha di più: negli essudati asettici p. e. da trementina si può osservare mancanza di potere fagocitario come in quelli settici, il che indica che se le opsonine possono legarsi ai germi anche virulenti, non è però questa la causa precipua della loro diminuzione e scomparsa negli essudati.

Possono le opsonine esser legate molto labilmente agli elementi cellulari dell'essudato, od ai prodotti della loro autolisi? Anche tale ipotesi non ci pare accettabile, se le opsonine si considerano secondo i concetti del Wright e della sua scuola, perchè se con essa si volesse spiegare il basso contenuto in opsonine degli essudati, noi avremmo dovuto nelle nostre esperienze trovare che tali elementi, fino a che erano vitali, avrebbero dovuto poter esercitare un certo grado di fagocitosi anche senza l'aggiunta di sieri di sangue, od almeno la loro aggiunta a questi ne avrebbe dovuto esaltare il potere opsonico; mentre noi trovammo precisamente il contrario. Che se si pensasse che negli essudati con basso indice opsonico le opsonine fossero legate a quei prodotti dell'autolisi cellulare che passano anche nell'essudato, o ad altre sostanze dell'essudato stesso, l'aggiunta di quest'ultimo dovrebbe *sempre* esaltare le virtù fagocitarie del siero normale, mentre ciò avviene qualche volta, ma di regola si ha il fatto opposto.

L'ipotesi dell'esistenza di opsonine legate dovrebbe quindi per lo meno esser modificata nel senso che esse potessero esser legate ora in modo labile, ora in modo stabile; ma anche così modificata essa non sarebbe applicabile che a pochissimi dei casi sopra riferiti, mentre ne lascerebbe insoluti molti altri, e specialmente quelli che dimostrano l'azione addirittura antifagocitaria, che sedimenti e sieri degli essudati possono esplicare sui sieri normali.

L'altra ipotesi riguarda, come si disse, la possibilità che in alcuni essudati e sieri patologici esistano sostanze inibitrici per la fagocitosi. Ora se anche a questa ipotesi si applicano i concetti che il Wright ha delle opsonine, ossia che esse di per sè provochino la fagocitosi, senza cioè che nel fenomeno prendano parte alcuna altre sostanze del siero (p. e. complemento, ecc.), si vede subito come neanche essa da sola possa spiegare perchè un essudato od un siero a basso indice opsonico, aggiunto ad un siero normale, possa ora esaltarne, ora deprimerne, ora lasciarne inalterato l'indice opsonico, come un comportamento così antagonistico possa a distanza di pochi giorni aversi nello stesso malato, e come infine nel nostro caso XII l'aggiunta dell'essudato al siero normale ne abbia diminuito il potere fagocitario, sebbene l'essudato avesse un indice opsonico molto superiore a quello del siero normale al quale fu aggiunto.

Eppure, nonostante tutte queste obbiezioni, l'ipotesi della presenza nei sieri di eventuali opsonine legate e di sostanze inibitrici ha in sè qualche cosa di vero; solo che, secondo noi, per spiegare in modo soddisfacente i varî fenomeni osservati, bisogna modificare il modo con cui va intesa la azione delle così dette opsonine. I fenomeni che militano in favore delle predette ipotesi furono da noi a mano a mano enumerati: ad essi possiamo aggiungere le ricerche del De Blasi, il quale dimostrò che le aggressine degli essudati possono non solo inibire la fagocitosi *spontanea*, ma anche diminuire l'azione delle opsonine, purchè dette aggressine si trovino in forte quantità.

Dunque le aggressine devono annoverarsi fra le sostanze ad azione antifagocitaria. Ma esse non sono le sole, nè le più importanti ad esercitare tale azione.

Ed invero chi consideri la serie dei fatti che siamo venuti esponendo deve con noi convenire che, quanto più un essudato che si aggiunge ad un siero normale si scosta dalla composizione di quest'ultimo, tanto più ne danneggia il potere opsonico, e che se tale danno può essere attribuito a varie sostanze, tra le quali certo vanno annoverate anche quelle di origine batterica, pure il massimo peso si deve dare a quelle che provengono dal disfacimento delle cellule purulente dell'essudato stesso. E che quest'ultime abbiano un potere inibitorio maggiore anche di quello delle sostanze di origine batterica risulta: 1° dalle stesse ricerche del De Blasi il quale vide che le aggressine, solo quando sono *in quantità molto notevole* ostacolano l'azione delle opsonine; ma non la aboliscono mai del tutto, come invece frequentemente può osservarsi per azione degli essudati; 2° dal fatto che tra i nostri essudati diplococcici quelli più ricchi di germi avevano un indice fagocitario maggiore di quelli che ne erano poveri e che invece erano più ricchi di cellule purulente; 3° dalle ricerche dell'Opie che dimostrano come un comportamento analogo a quello degli essudati batterici possa aversi negli essudati asettici da trementina.

Ma se noi spingiamo ancor più in là l'analisi delle nostre esperienze vedremo anche che la massima azione inibitrice è esercitata da quei prodotti di disfacimento delle cellule purulente dell'essudato, che possono sciogliersi nell'essudato stesso. Infatti dalla nostra tabella III risulta che l'azione inibitrice può aversi bensì usando il siero dell'essudato centrifugato e filtrato, ma che essa è maggiore se, invece del siero, si usa il sedimento dell'essudato ottenuto colla centrifugazione e ripetutamente lavato. Risulta anche che la azione inibitrice del sedimento è nulla fino a che i suoi elementi sono integri e capaci di fagocitosi, compare ed aumenta a mano a mano che gli elementi degenerano, ed è massima quando il loro disfacimento è completo. Considerando poi che il potere opsonico non era abolito negli essudati da bacillo di Koch, nè nei trasudati, mentre lo era molto negli essudati purulenti; considerando che nei primi l'indice opsonico non era basso anche quando il sedimento non era scarsissimo, ma costituito in massima parte da cellule mononucleate grandi, medie e piccole e da scarsi o scarsissimi polinucleati neutrofili; considerando che, anche quando gli elementi del sedimento degli essudati tubercolari avevano avuto tempo per disfarsi, come avveniva nelle forme più antiche, il potere opsonico dell'essudato non per questo diminuiva; considerato infine che lo stesso comportamento si ha negli essudati purulenti, sia che si originino nel cavo pleurico, sia che si formino nel sottocutaneo, ci confermiamo sempre più nell'idea che le sostanze ad azione antifagocitaria provengano in gran parte dalla disgregazione delle cellule purulente. Ed in

favore di questa ipotesi sta anche il fatto che quei sieri di sangue, i quali nelle ricerche del Simon, oltre ad avere un basso indice opsonico, avevano anche la proprietà di diminuire il potere fagocitario di un siero normale al quale venivano addizionati, appartenevano a malati con forte leucocitosi non solo, ma nei quali esistevano anche focolari suppurativi, da cui si potevano riassorbire i prodotti di disfacimento dell'essudato stesso. Che poi l'aumento dei leucociti del sangue circolante associato ad una conseguente loro maggiore distruzione, non sia di per sè causa del fenomeno, risulta dal comportamento normale dell'indice opsonico in un caso di leucemia mieloide, studiato, per rispetto a varî germi, dal mio aiuto prof. De Marchis, in cui i polinucleati neutrofili erano abbondantissimi nel sangue. E che il potere inibitorio di questi essudati dipenda dalla loro maggior o minor purulenza, e non dalla specie batterica che li ha prodotti, è dimostrato dal fatto che gli essudati da trementina hanno un comportamento analogo a quelli batterici, che lo stesso stafilococco può dare essudati ricchi o poveri di opsonine, a seconda che esso produce un essudato sieroso, sieropurulento od addirittura purulento, e che forse, come risulta dall'esperienza XIV, un comportamento analogo si ha anche per il diplococco.

Stabilito così che la varia composizione dei sieri e degli essudati e le loro varie miscele possono avere influenza in modo variabile sulle opsonine, sia alterando il mestruo nel quale leucociti ed opsonine devono agire, sia agendo in vario modo su esse; e stabilito che un'azione diretta su queste può esser esercitata da sostanze diverse tra cui primeggiano non solo quelle di origine batterica, ma specialmente quelle dovute ai prodotti di disfacimento dei corpuscoli purulenti dell'essudato, dobbiamo discutere come, secondo noi, tale azione si esplica.

Abbiamo veduto come considerando col Wright, col Simon e con altri le opsonine come analoghe alle batteriotropine del Denys, ossia capaci di provocare di per sè la fagocitosi senza l'aggiunta di altre sostanze, la teoria delle sostanze inibitrici e quella delle opsonine legate possano spiegare ognuna qualcuno dei fatti sopra riferiti, ma non certo tutti, nè in modo sempre soddisfacente. Ma a noi pare che se ci scostiamo dalle idee del Wright e della sua scuola e concepiamo diversamente il meccanismo di azione del potere fagocitario dei sieri, la spiegazione di tutti i fatti, risultanti dalle esperienze nostre e degli altri autori, diviene semplice ed ovvia.

Ricordiamo come recentemente il Noguchi, il Levaditi e Kössler, il Becher, il Levaditi ed Inmann ed altri abbiano voluto identificare l'opsonina col complemento; mentre l' Hüne e Neufeld, l' Hektoen e Rudinger, il Dean ed altri l'abbiano identificata coll'ambocettore. Il Cowie e lo Chopin pare siano addirittura riusciti a separare l'opsonina nelle sue due parti essenziali: complemento cioè ed ambocettore; ed anche il Meyer ponendo a 0° a con-

tatto batterî e siero (riscaldati o no), e poi riprendendo e lavando i batterî, trovò che essi in presenza di leucociti non erano fagocitati, ma che lo erano subito e fortemente se si aggiungeva un po' di siero diluito, il quale, di per sè solo, dava poca fagocitosi. Da ciò il Meyer deduce che nel siero vi è una sostanza che si fissa ai germi a 0°, e che quindi si comporta come un ambocettore, ed un'altra, che non si fissa a 0°, e che si comporta come un complemento. E della stessa opinione pare siano il Muir, il Martin ed altri.

Noi non vogliamo addentrarci in questa discussione generale, ci basti rilevare come non poche osservazioni cliniche e di laboratorio, da noi e da altri poste in rilievo, male si concilino colla teoria delle opsonine quale fu formulata dal Wright. Così, per citare un solo esempio, diremo che il Simon trovò che un siero di porco, reso inattivo col diluirlo a $^1/_{100}$ e col porlo a contatto per mezz'ora con cocchi, quando veniva aggiunto al siero diluito di uomo e di coniglio ne aumentava il potere opsonico. Colla teoria del Wright questo e simili fatti male si spiegherebbero, mentre con quella del Cowie e Chopin, del Muir e Martin e di altri diverrebbero di facilissima spiegazione, in quantochè la maggiore o minore fagocitosi dipenderebbe non solo dal maggiore o minore contenuto in ambocettore, ma anche dal maggior o minor contenuto in complemento, e due sieri inattivi o poco attivi, uno per mancanza o scarsezza di complemento, l'altro per mancanza o scarsezza di ambocettore, potrebbero ridiventare attivi, rispettivamente maggiormente attivi, se venissero insieme mescolati

Ora noi possiamo supporre che un fatto simile si possa avere anche per gli essudati, per i sieri patologici, e per i sedimenti degli essudati. Per spiegare il comportamento vario, che, nell'azione fagocitaria, si ha mescolando variamente tali liquidi, si dovrebbero con le teorie del Wright, moltiplicare le ipotesi a mano mano che si scoprono nuovi fenomeni, mentre la spiegazione ne è, secondo noi, facilissima se si ammette che la fagocitosi avvenga per l'azione simultanea di una sostanza analoga, se non identica al complemento, ed una analoga se non identica all'ambocettore.

È noto infatti che in malattie a decorso sfavorevole si possono avere valori molto bassi del complemento, il quale nelle forme settiche può anche scomparire, ed è anche noto che, trattando un siero fresco con dei lieviti, o dei detriti cellulari e centrifugando poi il siero, il complemento può rimanere assorbito da queste sostanze. In modo analogo si può, secondo noi, supporre che negli essudati corpuscolati esistano p. e. in quantità variabile a seconda della natura dell'essudato, sostanze capaci di assorbire il complemento, o la sostanza ad esso analoga indispensabile per la fagocitosi, e che tali sostanze siano più abbondanti nel sedimento che nel siero degli essudati. Unendo all'essudato un siero normale, avremo una diminuzione anche forte del potere opsonico se nell'essudato si troveranno libere ed in eccesso le

sostanze capaci di assorbire il complemento, poichè in tal caso esse potranno assorbire anche il complemento del siero normale. Viceversa, l'unione di un essudato ad un siero potrà lasciarne inalterato il potere opsonico, se nell'essudato il complemento sarà bensì legato alle predette sostanze, ma, non trovandosi queste in eccesso, non potranno combinarsi col complemento del siero normale. Anzi in tali condizioni il complemento del siero normale potrà anche in certi casi riattivare gli ambocettori che eventualmente si trovassero nell'essudato stesso, determinando così un aumento del potere fagocitario.

Gli elementi polinucleati neutrofili del sedimento dell'essudato, fino a che non saranno degenerati, non danneggeranno il potere opsonico di un siero, al quale vengono aggiunti, perchè in tal caso non potranno apportare a questo sostanze capaci di assorbirne il complemento. Ma se si tratterà di elementi purulenti in via di disfacimento, essi potranno sottrarre il complemento al siero normale al quale vengano aggiunti, e determinare la diminuzione, od anche la scomparsa del suo potere fagocitario. E siccome d'altra parte gli ambocettori si possono trovare nel siero dell'essudato, ma non si trovano liberi nel sedimento in via di disfacimento e lavato, così l'aggiunta di questo al siero normale non ne potrà mai aumentare le virtù fagocitarie. D'altro canto considerando che una gran parte delle sostanze capaci di sottrarre il complemento provengono dagli elementi purulenti disfatti, si comprende come nelle nostre esperienze la loro aggiunta abbia potuto danneggiare il siero normale più del siero dell'essudato stesso.

Con ciò siamo ben lontani dal negare che nei fenomeni relativi al potere fagocitario degli essudati spetti una importanza, più o meno grande a seconda dei casi, anche ad altri fattori, e specialmente alla loro varia composizione ed alla presenza di germi e di prodotti da essi derivati, i quali possono p. e. legare l'ambocettore; diciamo solo che secondo noi un grande peso si deve dare ai prodotti di disgregazione delle cellule purulente. Del resto l'influenza di molti altri fattori si potrebbe sempre conciliare colle idee da noi sopra espresse, sapendosi che il complemento può essere assorbito anche dai germi e da svariate sostanze, e reso inattivo per diverse ragioni.

## Conclusioni.

Negli individui affetti da pleurite tubercolare, il comportamento dell'indice opsonico del siero del sangue è variabilissimo, nè sempre esso è in relazione coll'acuzie del processo, colla fase in cui si trova la malattia, ecc.

Nelle setticopioemie da stafilococco, l'indice opsonico del siero del sangue ci si dimostrò, conformemente alle idee del Wright, alto per il solo stafilococco. Nelle setticopioemie da diplococco, l'indice stesso ci si mostrò alto per il diplococco in un caso, ma in un altro fu inferiore alla norma, sebbene anche in questo le localizzazioni del diplococco fossero molteplici e l'infezione grave.

Nei nostri pleuritici solo eccezionalmente osservammo modificazioni dell'indice opsonico del siero del sangue che fossero limitate al germe specifico della malattia. In generale le modificazioni erano press'a poco uguali per i varî germi, e talora più forti per quelli non specifici che per quelli specifici.

La ricerca del potere opsonico nei liquidi delle cavità sierose non può servire per la diagnosi differenzale fra essudati e trasudati.

Nelle pleuriti e peritoniti tubercolari ad essudato sieroso può non esistere parallelismo fra l'indice opsonico dell'essudato e quello del siero del sangue del malato, ma senza che tale fatto segua leggi determinabili, o varî in modo fisso a seconda della fase di formazione, di assorbimento, ecc., del liquido che si esamina. In generale però nelle sierositi tubercolari l'indice opsonico non fu mai molto basso, e le sue variazioni non ebbero nulla di specifico per il bacillo di Koch, chè anzi talora esse furono più forti per altri germi.

Fra gli essudati pleurici da stafilococco quelli siero-fibrinosi, con sedimento non abbondante, possono presentare un indice opsonico press'a poco uguale od anche superiore a quello del siero di sangue del malato, anche se quest'ultimo è molto maggiore della norma. Invece negli essudati purulenti da stafilococco l'indice suol essere basso o bassissimo, a seconda del grado di purulenza.

In un caso di stafilococcopioemia, conformenente a quanto osservavasi per il siero di sangue, anche l'essudato sieroso della pleura mostrava un certo grado di specificità nelle modificazioni del suo indice opsonico.

Gli essudati pleurici da diplococco, quanto più sono corpuscolati, tanto meno sono dotati di potere fagocitario, e, se sono antichi e molto purulenti, possono perderlo del tutto. Anche qui la diminuzione dell'indice opsonico non è specifica, chè anzi negli essudati recenti poco corpuscolati può aversi un indice per lo stafilococco non molto basso, anche quando è bassissimo quello per il diplococco non solo, ma in ugual misura anche quello per lo streptococco e quello per il bacillo di Koch.

Anche per essudati di altra origine batterica parrebbe potersi qualche volta avere che il potere fagocitario per lo stafilococco scompaia più tardi di quello per gli altri germi.

Un essudato od un siero patologico a basso indice opsonico, aggiunto al siero di sangue di un individuo normale, può, a seconda dei casi, aumentarne, lasciarne inalterato o diminuirne il potere fagocitario, senza che ciò sia sempre in relazione col maggior o minore indice opsonico dell' essudato o del siero stesso. Infatti nelle predette condizioni d' esperimento la diminuzione dell' indice opsonico si può avere anche se si usano essudati ad indice opsonico molto maggiore di quello del siero di sangue, al quale vengono aggiunti.

Addizionando ad un siero normale le cellule lavate del sedimento di un essudato pleurico discretamente corpuscolato, l'indice opsonico può rimanerne inalterato, fino a che le cellule del suo sedimento provengono da un essudato

recente, e sono ben conservate, vitali e capaci di esercitare la fagocitosi; invece l'indice si abbassa, e talora anche fino allo zero, se al siero si addizionano cellule in via di disfacimento, provenienti da un essudato veramente purulento.

La diminuzione dell'indice opsonico, che si ha in quest'ultimo caso, può essere molto maggiore di quella che si ha aggiungendo, invece del sedimento, una uguale quantità del siero dell'essudato stesso, filtrato e centrifugato.

L'aggiunta di una quantità costante di soluzione fisiologica di cloruro sodico può modificare il potere fagocitario del siero del sangue nel modo il più variato, anche se si tratta di sieri normali, e ad indice opsonico uguale.

L' aggiunta di un trasudato, di un essudato o di un siero patologico ad un siero di sangue normale può modificare, ed in modo anche più grave della soluzione salina, il mestruo in cui i leucociti e le sostanze ad azione fagocitaria devono agire, e quindi alterarne il potere fagocitario anche a prescindere dai danni diretti e dalle modificazioni che tali mescolanze possono esercitare sulle sostanze che determinano la fagocitosi.

Tali danni diretti e modificazioni sarebbero, secondo l' Opie ed il Simon, riferibili alla presenza di sostanze inibitrici e di opsonine legate ; però tale ipotesi, nel modo nel quale fu formulata dai predetti autori, non spiega in modo soddisfacente i fenomeni più sopra enunciati.

Essi invece trovano, secondo noi, una facile spiegazione qualora si ammetta che nel sangue non esistano opsonine ad azione analoga alle batteriotropine del Denys, ma che per la fagocitosi sia necessaria l' azione combinata di due sostanze; una analoga se non identica al complemento, l'altra analoga se non identica all' ambocettore. In alcuni sieri ed essudati potrebbero esistere sostanze capaci di combinarsi col complemento e renderne in tal modo scarso o nullo il potere fagocitario. A seconda che in tali sieri ed essudati esisterà o no eccesso di tali sostanze, capaci naturalmente di combinarsi anche col complemento del siero normale al quale l' essudato od il siero patologico vengano aggiunti ; a seconda che negli essudati e sieri patologici, in cui il complemento è legato ad altre sostanze, si troveranno più o meno abbondanti gli ambocettori capaci di esser attivati dall'aggiunta del complemento del siero normale che si aggiunge, si avrà il vario risultato da noi e da altri ottenuto colla mescolanza di essudati e sieri patologici a sieri normali.

Le sostanze capaci di legare il complemento sono molteplici, ma, secondo noi, la massima importanza si deve dare ai prodotti del disfacimento delle cellule degli essudati purulenti, e, sebbene in grado minore, anche a sostanze di origine batterica.

Le nostre esperienze non depongono quindi in favore di quella parte delle idee del Wright, che riguarda la specificità delle opsonine, la natura ed il modo di azione di esse.

Firenze, 15 agosto 1908.

(28)

BIBLIOGRAFIA.

WRIGHT. The Lancet. 1902 e seguenti.
WRIGHT a. DOUGLAS. The Lancet. 1904. II.
SAUERBECK in LUBARSCH OSTERTAG, *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie*, XI Jahrgang. Wiesbaden, 1907.
NEUFELD. Berliner klin. Woch. 1908, n. 21.
LEVADITI. La Presse médicale. 1907, p. 553.
VERNEY. Il Policninico (Sezione pratica). 1907, p. 1249.
WRIGHT a. REID. Proceed. of the Roy. Society of London. 1906. LXXVII, p. 194.
WOLF. Journal of infect. Diseases. 1906, p. 731.
SIMON, LAMAR a. BISPHAM. Journal of exper. Medicine. 1906, p. 651.
SLEESWYK. Annales de l'Institut Pasteur. 1907, XXI, p. 983.
SIMON. Journal of exper. Medicine. 1907, p. 487.
OPIE. Journal of exper. Medicine. 1907, p. 515.
DA COSTA. American Journal of med. Sciences. 1907, p. 57.
LEISHMAN. British med. Journal. 1901, I, e 1902, I, p. 73.
FORNET. Münch. med. Woch. 1908. p. 161.
JUERGENS. Berl. klin. Woch. 1908, n. 13.
MC FARLAND a. ENGLE. Journal of the Amer. med. Assoc. 1907, XLIX, n. 14.
DE BLASI. Annali d'igiene sperimentale. 1908, fasc. 1.
NOGUCHI. Journal of exper. Medicine. 1907, p. 455.
LEVADITI, KÖSSLER et INMANN. C. R. Société de biologie. 1907, p. 683, 725, 817.
BECHER. Zeitschr. f. Hygiene. 1907. LVI, p. 33.
HÜNE u. NEUFELD. Arbeiten aus d. kaiserl. Gesundheitsamt. 1907, Bd. XXV, p. 164.
HEKTOEN a. RUDINGER. Journal of infect. Diseases 1905. II, p. 128.
DEAN. British med. Journal. 1907, II, p. 1409 e Proceed. of the Royal Soc. of London 1905, LXXVI, p. 506.
COWIE a. CHAPIN. Journal of med. Research. 1907. XVII, p. 57, 95 e 213.
MEYER. Berl. klin. Woch. 1908, p. 951.
MUIR a. MARTIN. British med. Journal. 1906, II, p. 1783.

---

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

# Sull'azione della strofantina

Ricerche sperimentali del dottor UMBERTO DEGANELLO,
docente di Patologia medica dimostrativa.

Fraser (1-3) fu il primo (1870-1887) a studiare con una certa esattezza, sebbene in modo incompleto, l'azione dello strofanto (tintura) e della strofantina sul cuore della rana e dell'uomo affetto da vizî cardiaci. Egli trovò tale azione analoga a quella della digitale e ammise che la medesima risiedesse nel cuore stesso perchè si esplica anche sulla rana alla quale sia stato, in precedenza, distrutto il mielencefalo.

In seguito (1872) Polaillon e Carville (4), sperimentando sulla rana con l'estratto idro-alcoolico dei semi di strofanto, arrivarono alle stesse conclusioni di Fraser.

Paschkis e Zerner (5) trovarono, d'accordo con Fraser, che la strofantina determina sugli animali aumento di pressione del sangue e rallentamento del polso.

Il Langgaard (6) non riscontrò alcun effetto iniettando sotto cute ai conigli piccole dosi di tintura di strofanto (Burroughs Wellcome & C.ie); iniettando dosi maggiori ottenne abbassamento di pressione e morte dell'animale; in un caso, adoperando una dose mediocre del farmaco, osservò aumento della pressione da 94 a 104 mm. di Hg e rallentamento del polso.

Germain Sée et Gley (7) conclusero, dalle loro osservazioni, che lo strofanto rallenta i movimenti del cuore senza agire sul bulbo e sui nervi extracardiaci.

Rummo e Ferrannini (8-9) dimostrarono che la strofantina fa rallentare i movimenti del cuore della rana nonostante la distruzione del mielencefalo e la contemporanea paralisi delle estremità periferiche del vago, prodotta quest'ultima dalla atropinizzazione dell'animale. Questi autori osservarono inoltre che la strofantina rallentò i movimenti cardiaci e aumentò pure la pressione arteriosa anche in un cane, cui avevano reciso il vago d'ambo i lati e somministrato una conveniente dose di solfato d'atropina: in questo esperimento di Rummo e Ferrannini la recisione dei vaghi e l'atropinizzazione del cane precedettero di qualche minuto l'iniezione endovenosa di strofantina (gr. 0.001) che, sette minuti dopo, faceva elevare del doppio la pressione arteriosa e diminuire di $^2/_3$ la frequenza dei battiti cardiaci.

Il Delsaux (10) pubblicò nel 1888 una nota sull'azione fisiologica e terapeutica dello strofanto confermando le idee di Germain Sée e di Gley, e sostenendo che lo strofanto (tintura) agisce sul cuore di cane (rallentandone i battiti) anche se i vaghi sono tagliati.

Popper (12) nel 1889 pubblicò i risultati di alcune esperienze da lui eseguite nel laboratorio di v. Basch mediante la strofantina (Merck), che iniettava nella vena giugulare di cani curarizzati, dei quali registrava l'andamento della pressione nella carotide. Nella massima parte dei casi egli osservò, dopo l'iniezione di strofantina, innalzamento della pressione arteriosa e rallentamento dei battiti cardiaci: solo raramente (in via eccezionale) l'A. notò quale effetto immediato della strofantina un abbassamento di pressione, come pure raramente (in due esperimenti) osservò un passeggero aumento di frequenza dei battiti per effetto del farmaco (per esempio da 144 pulsazioni al 1' a 174 puls.). Il Popper eseguì due esperienze iniettando la strofantina nel cane dopo averne reciso i vaghi: in una delle medesime la frequenza del polso rimase immutata, nell'altra ottenne un rallentamento del polso; però, ad onta di ciò, l'A. conclude che il rallentamento del polso per opera della strofantina è legato all'integrità dei due vaghi.

Hédon e Arrous (13) fecero agire la strofantina sul cuore isolato di coniglio, e pubblicarono (1899) il tracciato (pag. 142) ottenuto da questa esperienza; nel contesto fanno rilevare gli autori che si ottenne un rinforzo delle sistoli cardiache, ma nulla ci dicono riguardo alla frequenza delle contrazioni che, per quanto si può giudicare dalla grafica riportata, appaiono divenute più rare dopo l'azione della strofantina.

Gottlieb e Magnus (14) studiarono (1904) l'azione di questo farmaco sul cuore isolato di mammiferi (gatto) attraverso il quale facevano circolare, secondo il metodo di Langendorff, del sangue addizionato con strofantina. Essi osservarono talvolta, cioè nella massima parte dei casi, un aumento di frequenza delle contrazioni cardiache (per es. da 174 contrazioni al 1' a 180, da 210 a 226, ecc.), talvolta un rallentamento delle medesime (per es.. da 260 a 180, da 138 a 129) e talvolta, infine, una frequenza immutata. — Gli AA. fanno rilevare, sulla guida dei tracciati ottenuti, che l'effetto principale della strofantina nelle suddette circostanze sperimentali è rappresentato dallo aumento d'ampiezza delle escursioni cardiache, dovuto, in massima parte, a un rinforzo della sistole e in minima parte anche a un assai probabile rinforzo della diastole.

Per quanto riguarda quest'ultimo effetto del farmaco e la sua interpretazione ricorderò, a questo punto, le ricerche eseguite dal Cushny (15) anteriormente (1901) a quelle di Gottlieb e Magnus. Il Cushny, registrando col miocardiografo di Roy e Adami i movimenti del ventricolo destro di un cane, osservò che la strofantina, fa aumentare l'ampiezza delle escursioni ventricolari; tale aumento d'ampiezza, oltre

che da un rinforzo della sistole, era determinato, e in misura maggiore, da un rinforzo della diastole. Ad un altro cane il Cushny somministrò la strofantina previa atropinizzazione dell'animale, e anche in tale caso riscontrò un aumento d'ampiezza delle escursioni ventricolari, ma questo era dovuto (i tracciati pubblicati dall'A. lo dimostrano chiaramente) quasi per intero a un rinforzo della sistole, mentre l'ampiezza della diastole rimaneva invariata, o quasi, come nelle esperienze che Gottlieb e Magnus eseguirono sul cuore isolato del gatto. Dalle sue ricerche, quindi, il Cushny conclude che l'azione diastolica della strofantina dipende con grande probabilità, almeno in parte, da eccitazione del vago, mentre l'azione sistolica (rinforzo sistolico) dipende da un'azione diretta della strofantina sul cuore.

Santesson (16) sperimentando (1905) sulla rana trovò che due specie di strofantina provenienti da farmacie di Stokholm (cioè la strofantina reagente in rosso e la strofantina reagente in verde (*) determinano, nel più dei casi, rallentamento dei battiti cardiaci e talvolta aumento di frequenza (per es., da 44 pulsazioni al 1′ a 52, da 50 a 65, ecc.). Questi risultati si accordano con quelli ottenuti da Popper (12) sui cani (come regola generale rallentamento del polso, in via eccezionale aumento di frequenza).

Invece sul cuore isolato della rana il Santesson non ottenne mai aumento di frequenza, al contrario di quanto riscontrarono Gottlieb e Magnus sul cuore isolato di gatto (nel più dei casi aumento di frequenza, raramente diminuzione di frequenza). Che simili differenze esistano fra il cuore di rana e quello dei mammiferi non deve far meraviglia poichè, come nota lo Schmiedeberg (17), le sostanze appartenenti al gruppo della digitale agiscono, talvolta, in modo assai diverso anche sui diversi cuori di rana (a seconda della specie di rana su cui si sperimenta, a seconda dello stato di nutrizione del miocardio, ecc.).

Kochmann (18) nell'Istituto Farmacologico di Gent (1906) trovò che la recisione bilaterale del vago impedisce, nel cane, il rallentamento dei battiti cardiaci per effetto della strofantina.

Liagre (19) pubblicò nel 1906 il risultato di alcune esperienze da lui eseguite, sui mammiferi (cane, gatto, coniglio) e sul cuore isolato di essi, nella Clinica medica di Liegi. Ecco le conclusioni cui è arrivato il Liagre: 1° la strofantina non rallenta i movimenti del cuore di un cane, cui sieno stati recisi i vaghi al collo; 2° il rallentamento dei battiti provocato in un cane dalla tintura di strofanto cessa bruscamente dopo la recisione bilaterale del vago. (Queste due conclusioni non si accordano coi risultati di Germain Sée e Gley, di Rummo e Ferrannini, di Delsaux e neppure, almeno in parte, con quelli di Popper, ma collimano con quelli di Kochmann); 3° in un cane atropinizzato la tintura di strofanto e la strofantina non rallentano i movimenti del cuore. (Ciò non si accorda coll'osservazione di Rummo e Ferrannini, ma è in armonia coi risultati di Cushny, il quale osservò che la strofantina lascia immutata la frequenza dei battiti cardiaci in un cane atropinizzato); 4° la tintura di strofanto e la strofantina non rallentano i movimenti del cuore isolato di cane, di gatto, di coniglio. (Invece Gottlieb e Magnus (14), Hédon e Arrous (13) — per limitarci alle osservazioni fatte nei mammiferi — ottennero talvolta rallentamento dei battiti per azione della strofantina sul cuore isolato di gatto e di coniglio); 5° la tintura di strofanto e la strofantina paralizzano le estremità intracardiache del vago in quello stadio di avvelenamento per strofanto che è caratterizzato da aumento di frequenza dei battiti.

(*) Secondo Santesson (16) la strofantina Boehringer & Söhne, trattata con $H_2SO_4$ concentrato reagisce in verde-scuro.

Credo opportuno di accennare qui anche a quelle ricerche che misero in evidenza un'azione speciale che la strofantina (al pari della digitale, dell'elleboreina, ecc.) dispiega allorquando viene applicata sulla superficie epicardica del cuore sia di rana che di mammifero.

Il Benedicenti (20) estendendo le ricerche di Jacobj e di Wibauw, trovò che la strofantina (analogamente alle altre sostanze del gruppo della digitale) qualora venga applicata sulla superficie esterna del cuore di rana o di rospo (applicazione esocardica) arresta il cuore in diastole, mentre se viene applicata sulla superficie interna del cuore (applicazione endocardica) lo arresta in sistole. Questa diversità d'azione accenna, secondo il Benedicenti, a una disposizione delle fibre muscolari esterne (del cuore) diversa dalla disposizione delle fibre muscolari interne.

Baldoni (21) proseguendo, nel laboratorio di Schmiedeberg, il suddetto ordine di ricerche trovò che le sostanze del gruppo della digitale, qualora vengano iniettate nel cavo pericardico (applicazione esocardica) di mammiferi (conigli, gatti, cani) determinano, nella massima parte dei casi, un abbassamento della pressione arteriosa e l'arresto del cuore in diastole, mentre se si introducono dette sostanze nel sangue determinano, com'è noto, aumento di pressione e arresto del cuore insistole.

Ma l'azione diastolica della digitale (al cui gruppo appartiene la strofantina) è messa in evidenza anche maggiore dalle ricerche di Stefani e Gallerani (22): questi autori, applicando il metodo dello Stefani per la fistola pericardica, dimostrarono che la digitale aumenta l'azione diastolica del cuore e che la sede principale di quest'azione è il cuore per il fatto che, in seguito al taglio dei vaghi dopo la somministrazione della digitale, ottennero solamente una piccola diminuzione dello sforzo diastolico.

A complemento delle suddette notizie accennerò brevemente all'azione della strofantina sui vasi. Fraser osservò nella rana che la strofantina non produce alcuna costrizione vasale; anche Popper (12), in base alle sue esperienze sui cani, esclude qualsiasi azione vaso-costrittrice sia diretta che indiretta.

Invece Langgaard (6) e Thomson (24) osservarono costrizione vasale per effetto della strofantina, negli organi degli animali a sangue caldo (*). Gottlieb e Magnus (23) sperimentando su cani atropinizzati colla strofantina Böhringer e colla strofantina Thoms ottennero aumento di pressione arteriosa (indipendente da modificazioni dell'attività cardiaca) e costrizione dei vasi dei visceri addominali (milza, intestino, rene), il cui sangue viene cacciato alla periferia, ove si constatava una dilatazione vasale.

Dal sopra esposto emerge chiaramente quanto siano discordi le opinioni dei diversi sperimentatori non solo circa il meccanismo d'azione, ma anche circa gli effetti stessi della strofantina sull'attività funzionale del cuore. Per ciò, seguendo il consiglio del mio Venerato Maestro prof. Guido Baccelli, ho ripreso ben volentieri lo studio dell'argomento.

Le mie esperienze, in numero di cinque, furono fatte sui cani, dei quali registravo la pressione arteriosa mettendo in congiunzione il moncone centrale di una carotide con un manometro a Hg, le cui oscillazioni erano trasmesse alla penna scrivente di un tamburino di Marey. Gli animali venivano immobilizzati mediante iniezione intraperitoneale di curaro e mantenuti in vita colla respirazione artificiale. Prima di cominciare l'esperimento facevo la preparazione anatomica del vago

(*) Questi opposti effetti della strofantina sui vasi possono essere spiegati mediante i risultati sperimentali (ottenuti con altre sostanze) di Stefani e Vasoin (25), e di Pari (26), cui accenno più innanzi.

simpatico (in ambo i lati) che comprendevo in un laccio di filo e che potevo, quindi, facilmente ricercare e recidere in qualunque momento dell'esperienza; veniva pure apparecchiata la vena femorale, nella quale si faceva l'iniezione del farmaco. Ho adoperato la strofantina Merck (somministrata dalla farmacia di questo Policlinico) sciolta — nella proporzione di 1 ‰ — in soluzione fisiologica di Na Cl; essa veniva iniettata nella quantità di 1-2 millgm. (1-2 cc. di soluzione) come sarà detto più sotto (*).

ESPERIENZA I. — 16 aprile 1907.

Cane lupetto di kg. 10; viene curarizzato con gm. 0.10 del farmaco. La carotide destra (moncone centrale) è in comunicazione, mediante un tubo di gomma riempito di soluzione satura di solfato di magnesio, con un manometro a Hg; registrazione della pressione mediante un tamburo di Marey congiunto col manometro.

ESPERIENZA I.

| Tempo | Numero delle pulsazioni al 1′ (in cifre assolute) | Numero delle pulsazioni al 1′, in cifre proporzionali [supposto il numero iniziale delle pulsazioni (156) = 100] | Comportamento della pressione arteriosa | Qualità delle oscillazioni pulsatorie della pressione |
|---|---|---|---|---|
| h. 3.55′ | 156 | 100 | Le oscillazioni pulsatorie della pressione si elevano, colla loro sommità, di 22 mm. sullo zero (**). | Escursioni ritmiche, eguali, poco ampie (1 mm.). |
| 56′ | Si inietta 1 mgr. di strofantina nella vena femorale sinistra (1ª iniezione). | | | |
| 57′ | 120 | 77 | Dette oscillazioni si elevano progressivamente a 24-26-27 mm. sopra lo zero. | Le escursioni si fanno progressivamente più ampie sino ad un maximum di 4-5 mm. |
| 57′30″ | 90 | 57 | | |
| 58′ | 78 | 50 | | |
| 59′ | 90 | 57 | La pressione diminuisce progressivamente. | Diminuiscono progressivamente d'ampiezza fino a quella primitiva di 1 mm. Sempre ritmiche. |
| h. 4.1′ | 102 | 65 | | |
| 2′ | 138 | 88 | | |
| 3′ | Si inietta 1 mgr. di strofantina nella vena femorale sinistra (2ª iniezione). | | | |
| 4′ | 90 | 57 | Lieve aumento della pressione, indi diminuzione. | Le escursioni si fanno alloritmiche: tipo quadri-, tri-, e bi-gemino. |
| 4′40″ | 102 | 65 | | |
| 6′ | 108 | 69 | | |
| 7′ | Recisione bilaterale del vago. | | | |
| 8′ | 120 | 77 | | Persiste l'alloritmia, specie sotto forma di un bigeminismo puro. |
| 10′ | 126 | 80 | | |
| 14′ | 126 | 80 | | |

(*) Al Prof. Dott. Carlo A. Crispolti, che in queste esperienze gentilmente mi assistette, rinnovo qui i miei più cordiali ringraziamenti.

(**) Essendo stata registrata la pressione, come già fu detto, per mezzo del tamburino di Marey (congiunto a un manometro), le cifre che indicano l'altezza della medesima hanno, naturalmente, soltanto un valore relativo.

*Riassunto.* — (V. Fig. 1-5). Un mgr. di strofantina (Merck) introdotto nelle vene di un cane (curarizzato) del peso di kg. 10 spiegò la sua azione caratteristica (rallentamento dei battiti cardiaci ed elevamento della pressione arteriosa) dopo 1′. Il massimo rallentamento (nella proporzione di 100 : 50) si ottenne dopo 2′ dalla iniezione: ma già dopo 3′ cominciò a dileguarsi l'azione del farmaco facendosi alquanto più frequenti i battiti cardiaci. Dopo 6′ dall'iniezione gli effetti della strofantina sono quasi scomparsi (persiste una diminuzione di frequenza nel rapporto di 100 : 88).

Le escursioni pulsatorie durante la fase del rallentamento si fecero progressivamente più ampie, conservandosi sempre ritmiche: il loro massimo d'ampiezza coincise col minimo della frequenza e col massimo della pressione. Dileguandosi l'azione del farmaco, le escursioni ritornarono gradatamente alla loro ampiezza iniziale.

Alla distanza di 7′ dalla prima iniezione si iniettò un altro milligrammo di strofantina, che provocò il massimo rallentamento (nel rapporto di 100 : 57) dopo 1′ dall'iniezione: tale *massimo* cessò subito, poichè dopo 1′ 40″ dalla seconda iniezione si verificò un leggero aumento di frequenza nel rapporto di 100 : 65; dopo 3′ questo rapporto si fece di 100 : 69.

Le escursioni pulsatorie diventarono, in questo frattempo, alloritmiche (quadri-, tri- e bi-gemine).

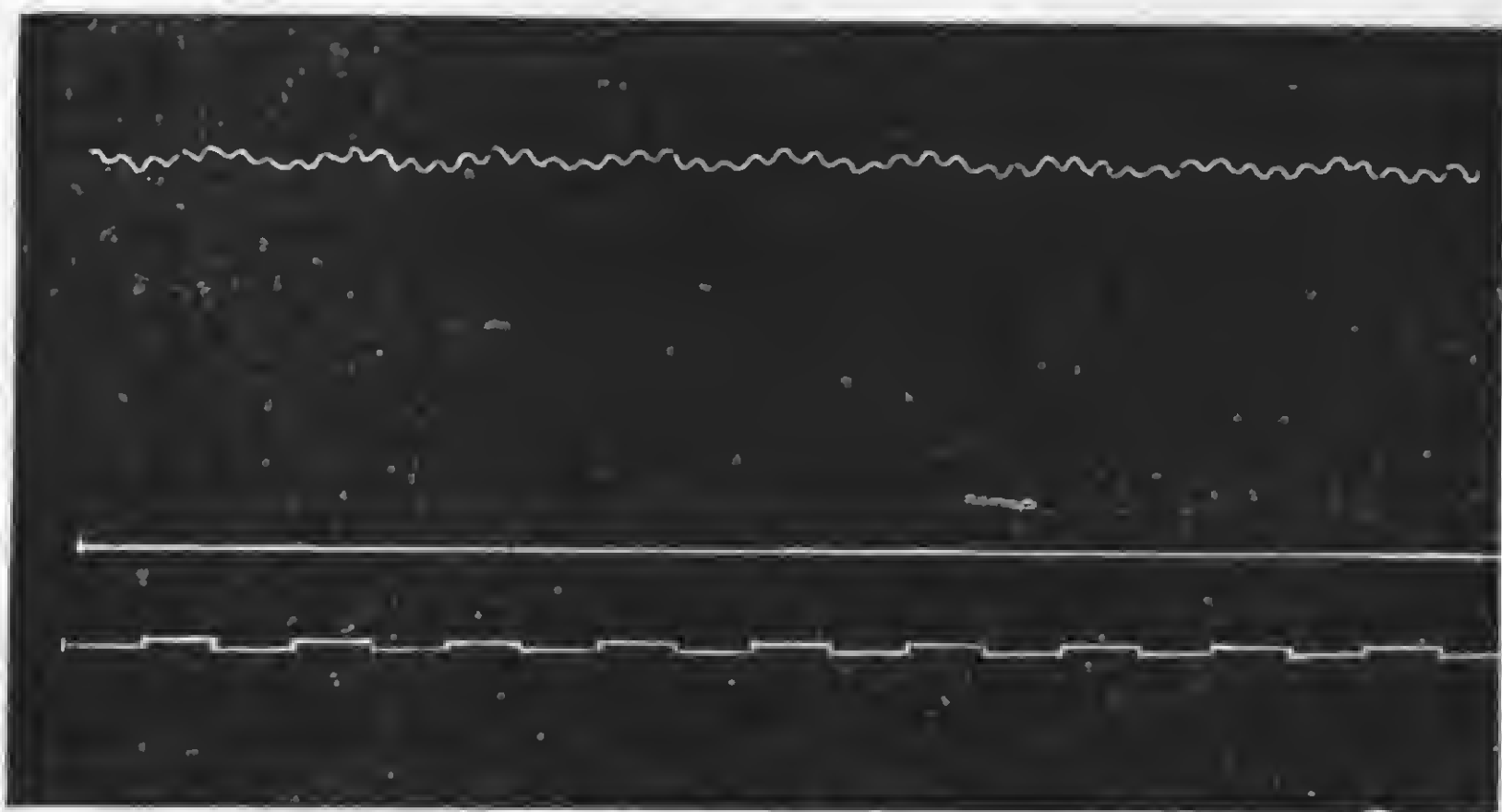



Fig. 1. (*) Cane curarizzato — a vaghi integri — del peso di kg. 10 (Esp. I[a], 16. IV. 1907).

Sono registrate le oscillazioni pulsatorie della pressione prima di somministrare la strofantina. — Pulsazioni 156 al 1′.

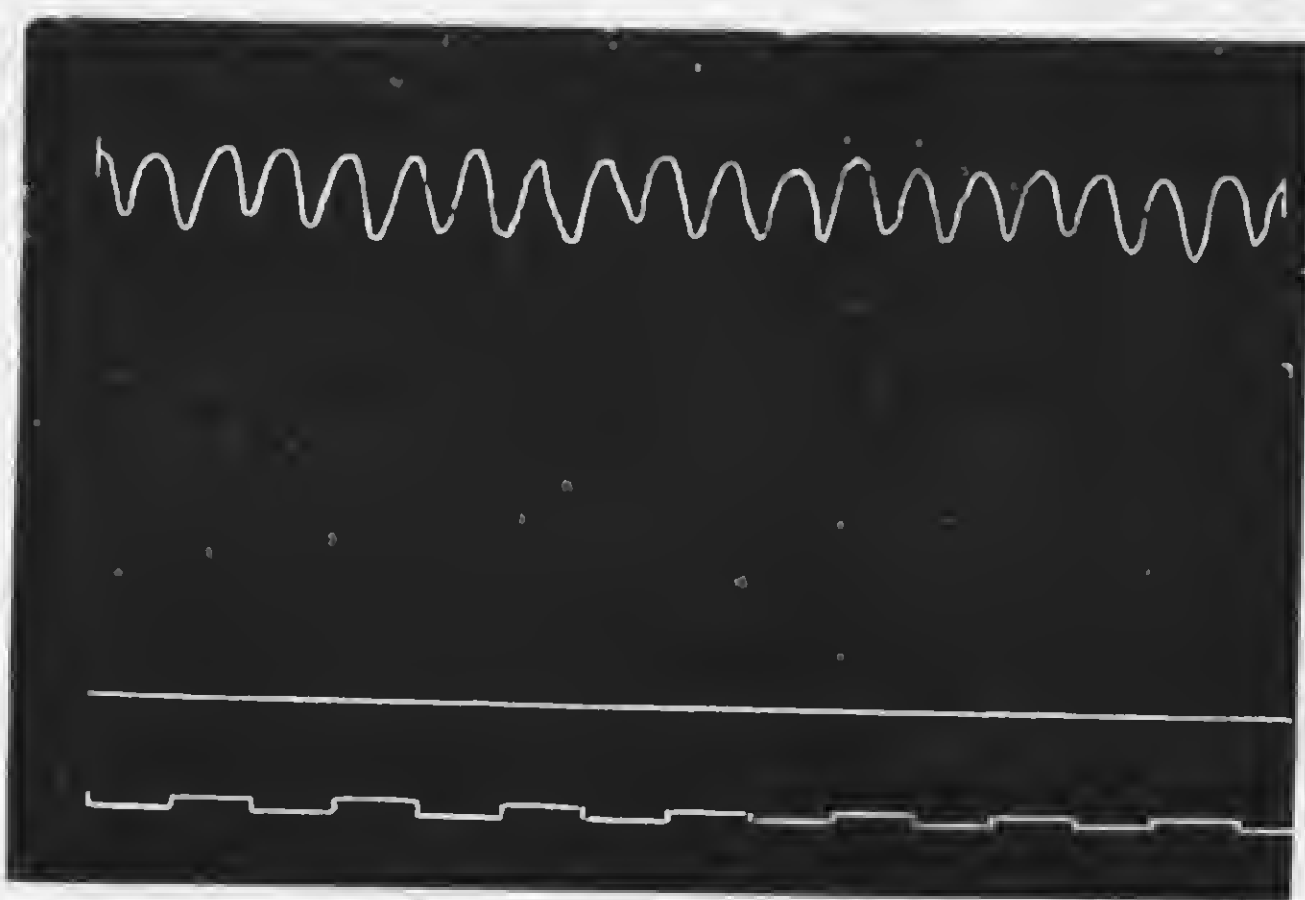



Fig. 2. — Tracciato ottenuto sullo stesso cane della fig. precedente 2′ dopo la prima iniezione intravenosa di 1 mg. di strofantina Merck.

Notevole rallentamento dei battiti cardiaci (pulsazioni 78 al 1′) e contemporaneo aumento della pressione; le escursioni sono divenute più ampie.

(*) In questa figura e nelle seguenti la linea superiore rappresenta le oscillazioni pulsatorie della pressione nell'arteria carotide destra. Il tempo è segnato in *secondi* al disotto della linea orizzontale, la quale rappresenta lo *zero* della pressione.

Passati 4′ dalla seconda iniezione si recide il vago in ambo i lati: ancora per 3′ dopo tale recisione (cioè 5′-7′ dopo la seconda iniezione) l'aumento di frequenza, che era già iniziato, continua leggerissimo (nel rapporto, cioè, di 100 : 77, di 100 : 80) per arrestarsi tosto, in modo che 7′ dopo la recisione la frequenza del polso era ancora inferiore a quella iniziale nel rapporto di 80 : 100. Le pulsazioni assunsero un ritmo schiettamente bigemino.

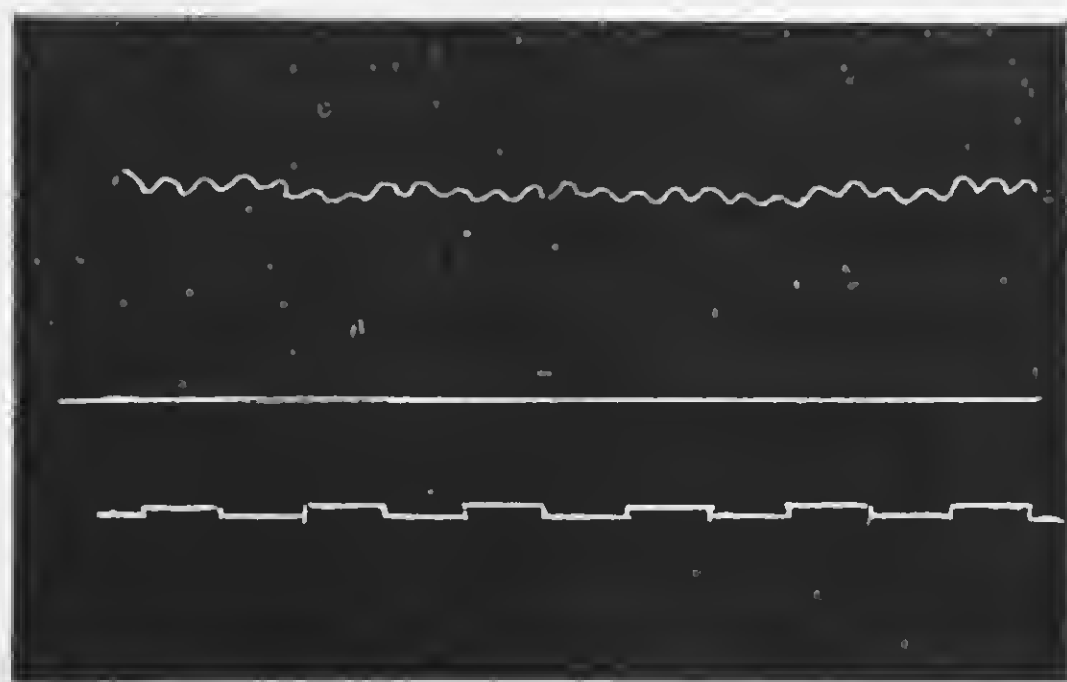



FIG. 3. — 6′ dopo la suddetta iniezione intravenosa di 1 mg. di strofantina (lo stesso cane delle figure precedenti).

Il rallentamento dei battiti cardiaci è quasi scomparso (pulsazioni 138 al 1′), la pressione è diminuita e le escursioni sono diventate identiche a quelle della fig. 1.

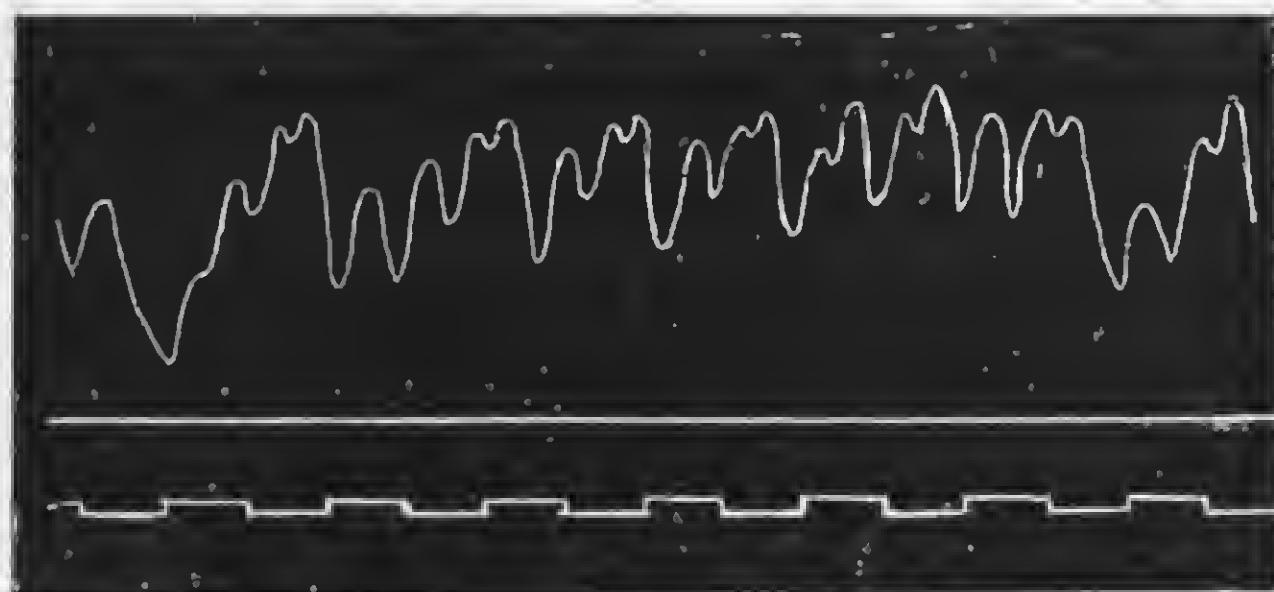



FIG. 4. — 3′ dopo la seconda iniezione intravenosa di 1 mg. di strofantina (lo stesso cane delle figure precedenti).

E' ritornato il rallentamento dei battiti cardiaci (pulsazioni 108 al 1′) coll'aumento della pressione; le pulsazioni sono alloritmiche (quadri-, tri- e bi-gemine).

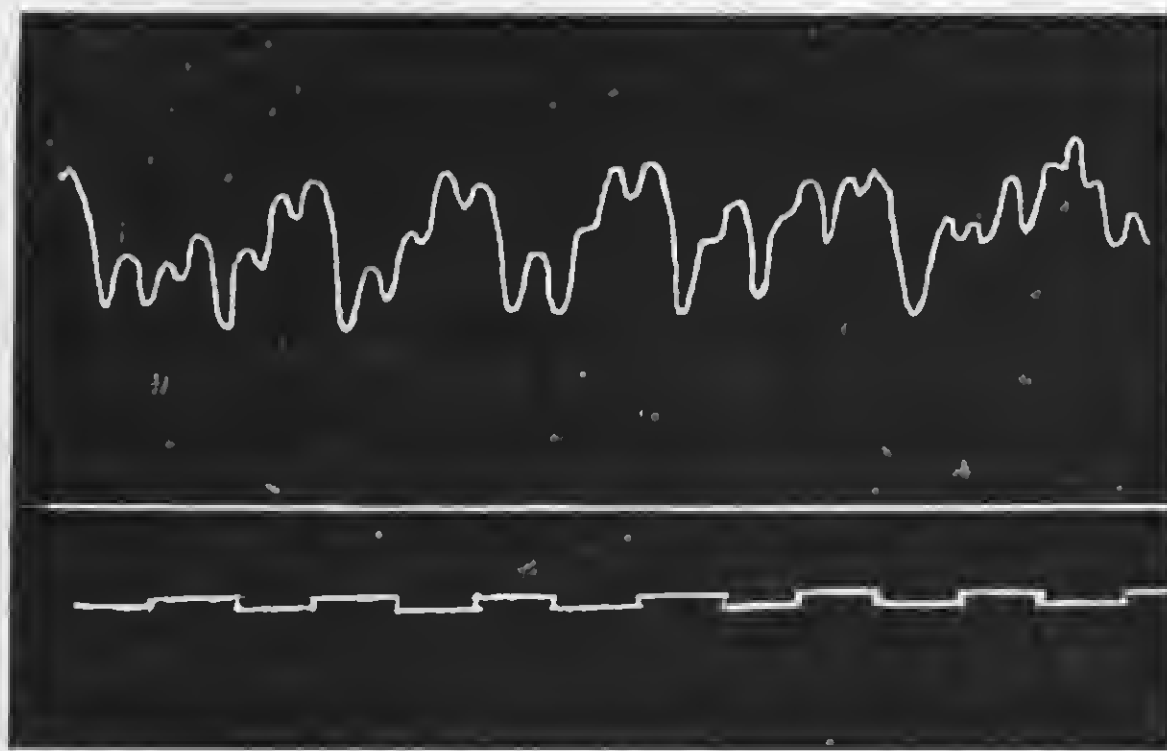



FIG. 5. — Dopo ottenuto il tracciato della fig. 4 *si recidono i vaghi* del cane di cui sopra, e si ottiene il presente tracciato: la frequenza (pulsazioni 120 al 1′) e il ritmo dei battiti cardiaci nonchè la pressione del sangue rimangono quasi invariate.

In questo caso (cane curarizzato del peso di kg. 10), adunque, la recisione bilaterale del vago eseguita 4′ dopo la seconda iniezione intravenosa di 1 mmgr. di strofantina non soppresse il rallentamento del polso, la cui frequenza si mantenne inferiore a quella iniziale nel rapporto di 100 : 80 e per la durata di 7′ dopo il taglio dei vaghi.

(*Continua*).

---

IV.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Ettore Marchiafava

# Intorno all'esistenza dell'endocardite tubercolare.

Ricerche sperimentali per il dott. FRANCESCO FULCI.

Oggetto interessante di studi e di discussioni vivaci, l'endocardite prodotta dal bacillo di Koch non può dirsi sin'ora costituire uno di quei fatti anatomo-patologici, bene affermati nella loro costituzione e patogenesi.

Wagner (1) pare sia stato il primo a segnalare nel 1861 la tubercolosi dell'endocardio. Pochi anni dopo comparve il lavoro di Traube (2) e quindi quello di Lancereaux (3).

Questi riferiva un'osservazione personale di endocardite e di pericardite tubercolare, mostrandosi con ciò convinto dell'esistenza di una vera flogosi endocardica specifica.

L'anno successivo il Lebert (4) scriveva quasi confermando gli studi precedenti del Traube e nel 1869 il Rindfleisch (5) faceva notare che solo due volte aveva riscontrato la tubercolosi miliare dell'endocardio, vicino il margine libero della mitrale, coincidente con una tubercolosi miliare acuta di tutte le sierose, verificatasi in due bambini.

Anche Letulle (6) parecchi anni dopo osservava la tubercolosi dell'endocardio del ventricolo sinistro, mentre Jaccoud (7) sosteneva di avere notato all'autopsia di un tubercolotico un'endocardite della mitrale, sul cui margine libero, ispessito, esistevano piccole vegetazioni, che egli riteneva di origine tubercolare.

L'anno successivo il Perroud (8) poneva l'endocardite acuta della tubercolosi miliare nello stesso ordine delle altre endocarditi infettive e come queste la riteneva dovuta alla penetrazione dei germi in circolo. Contemporaneamente il Fromholz (9), con la pubblicazione del suo lavoro, fortemente scuoteva la teoria di Rokitanski che escludeva la contemporanea esistenza delle malattie del cuore e dei polmoni, dimostrando la concomitanza delle lesioni cardiache e specialmente dell'orifizio aortico con le lesioni polmonari.

Anche Gerhardt (10) tre anni dopo e quindi Kidd (11) e Lebert (12) efficacemente contribuirono all'affermazione di questo principio in opposizione alla teoria di Rokitanski.

Anche Kundrat nel 1885 (13) dichiarava di aver visto un certo numero di endocarditi valvolari, legate alla tubercolosi polmonare, nelle quali aveva rilevato la presenza di bacilli specifici.

Ma le affermazioni del Kundrat, sebbene fossero conformi alle osservazioni di Cornil (14) e a quelle di Heller (15), furono in seguito smentite da diversi autori. Osler infatti (16), pubblicò 39 casi di endocarditi in soggetti tubercolosi, nelle quali non aveva mai potuto riconoscere una struttura riferibile a quella del tubercolo, nè dimostrarvi i germi specifici.

Lyon però (17) contemporaneamente sosteneva l'esistenza dell'endocardite tubercolare, la quale può presentarsi sotto due forme: la caseosa e la granulosa. Nella prima si avrebbe il bacillo di Koch, l'altra sarebbe di natura indeterminata e senza microbi patogeni.

Seguirono le osservazioni dell'Unger (18) e il lavoro importante del Tripier (19). Questi, sebbene non avesse mai potuto riconoscere il bacillo specifico, tuttavia non dubitava della natura tubercolare delle endocarditi osservate. Per la formazione di quelle lesioni il Tripier ammetteva che gli agenti produttori della tubercolosi (microbi o prodotti microbici), sparsi nel sangue si fermassero sulla valvola o sui muscoli papillari dando probabilmente luogo alla formazione di un trombo e quindi di un essudato infiammatorio.

Gli studi successivi di Potain (20); le osservazioni del Fenwich (21) e del Burkhardt (22), le considerazioni del Caënens (23); i reperti batteriologici specifici positivi ricordati dal Lyon (24) (4-5 bacilli tubercolari riscontrati nel focolaio endocarditico studiato); il lavoro del Cantillo (25); le affermazioni dello Schürhoff (26), corrispondenti a quelle precedenti di Lueken (27) e di Hirschsprung (28) ed alle successive di Genersich (29); le indagini sperimentali di Londe e Petit (30) e quelle di Courmont (31) sembrarono contribuire efficacemente all'affermazione dell'esistenza di una vera flogosi endocardica, determinata dal bacillo di Koch, malgrado che si potesse sicuramente obiettare che sopra una lesione preesistente fossero immigrati i bacilli specifici, mal ritenuti agenti dell'affezione.

Nel 1894 comparve il primo studio d'insieme sull'argomento, la tesi di Teissier (32). In tale lavoro, l'autore riferiva le osservazioni di Lyon, un caso di Londe e Petit; quelli di Cornil, Kundrat, Burkhardt, Heller. Dal canto suo non aveva potuto riconoscere alcun caso di endocardite tubercolare. Concludeva quindi che tre ragioni potevano permettere di spiegare l'ignoranza assoluta che si aveva sul riguardo: la rarità dei casi osservati; la rapidità di evoluzione della tubercolosi miliare; la sede delle lesioni. Riteneva che nella grande maggioranza dei casi le endocarditi, considerate come tubercolari, fossero ve-

getanti semplici, mentre altre volte si trattava solo di tubercolosi dell'endocardio.

Sperimentalmente non riuscì a determinare speciali lesioni endocardiche nè con l'iniezione di culture pure di bacilli tubercolari nella vena auricolare o nel peritoneo dei conigli, nè con l'inoculazione della tubercolina (5-10 centgr. sino ad un grammo) nelle vene o nel connettivo sottocutaneo. Studiando poi l'azione predisponente della tubercolina sopra l'infezione secondaria (iniettando nella vena auricolare 10 centgr. di tubercolina e ½-1 cent. cubo di cultura virulenta di tetrageno, di stafilococco piogeno aureo, di streptococco piogeno, di *b. coli* comune) non ottenne lesioni dell'endocardio che in un solo coniglio, il quale però era stato precedentemente reso tubercoloso con l'iniezione endovenosa di cultura di tubercolosi umana e iniettato quindi con 2 cent. cubi di streptococco. Sulle lesioni endocardiche fu riconosciuto questo germe, inglobato in un reticolo fibrinoso. Evidentemente quindi si trattava di un'endocardite da streptococco.

Il Teissier concludeva che la tubercolina tutt'al più non può che favorire le infezioni secondarie, le quali trovano, nell'alterazione dei tessuti, le condizioni opportune per il loro sviluppo; che l'endocardite specifica è rara in rapporto alla tubercolosi miliare, mentre l'endocardite da infezione secondaria è frequentissima, ha un decorso acuto ed è dovuta ai microbi ordinari (stafilococco, pneumococco, streptococco, *b. coli*).

L'anno successivo si pubblicarono due lavori che giungevano a delle conclusioni opposte.

Il Mikaelis infatti (33) sosteneva la specificità delle lesioni endocardiche da lui studiate, nelle quali aveva riconosciuto i bacilli tubercolari talora scarsi, talora in quantità notevole.

Il Biondi invece (34) ricercando nuovi casi di flogosi dell'endocardio nei tubercolotici, talora riscontrava quella sierosa di aspetto quasi normale; talora vi notava delle vegetazioni formate, in parte da accumuli omogenei e granulosi di fibrina, nelle cui piccole maglie erano cavità riempite di corpuscoli rossi e bianchi, in parte da gruppi di grosse cellule di aspetto epitelioide. In nessun caso potè riconoscere tubercoli e bacilli tubercolari.

Riteneva quindi che non si trattasse neanche di endocarditi microbiche secondarie, ma, sostenendo l'ipotesi di Ziegler (35) e Tavel (36), di alterazioni marantiche dell'endotelio dell'endocardio. Sosteneva che il reperto di un'endocardite tubercolare, mancando ogni osservazione sicura, non poteva sino allora ritenersi dimostrato.

L'anno successivo il Reichenbach (37) descriveva 8 casi di tubercolosi dell'endo-, del mio- e del pericardio, mentre Leyden (38) pubblicava 4 casi di reperti bacillari specifici in endocarditi. Manca però nel suo lavoro una sufficiente descrizione dei quadri istologici e dei reperti bacillari.

Migliore risultato pare che abbia ottenuto il Benda (39), il quale pubblicò due casi di tubercolosi valvolare, in cui riscontrò numerosi bacilli specifici che mise anche in evidenza con l'esame culturale. Contemporaneamente Etienne (40) citava casi di endocarditi tubercolari, in due delle quali aveva ottenuto sperimentalmente risultati positivi con l'inoculazione nelle cavie. In nessun caso egli fece ricerche istologiche. Le citazioni di Etienne perciò, come dice il Witte, possono offrire argomenti di critica relativamente alla genesi e specie del processo tubercolare, localizzato ai margini di chiusura delle valvole cardiache, in quanto che non è stata data una esatta dimostrazione dei bacilli tubercolari nei tessuti ammalati. Nei primi due casi infatti non è messa in rilievo la relazione dei bacilli tubercolari con l'affezione valvolare. Il terzo caso infine merita minore considerazione in quanto che non vi sono stati riscontrati dei bacilli specifici, ma altri germi a bastoncello, sulla cui natura non si hanno sufficienti schiarimenti.

Anche il caso di Girode, come osserva il Witte, non solo manca della prova di bacilli tubercolari e di tutte le notizie istologiche, ma è anche privo della ricerca di altri germi.

Anche Hanot (41) aveva osservato casi di endocarditi nei tubercolotici, senza dare la prova dei bacilli specifici.

Nel 1898 Mikaelis e Blum (42), lese asetticamente le valvole aortiche con una sonda introdotta dalla carotide, iniettarono nella vena marginale dell'orecchio dei conigli i bacilli tubercolari, ottennero una tipica endocardite verrucosa e riscontrarono nei depositi trombotici i germi specifici. Solo in un caso osservarono un tipico e circoscritto tubercolo.

Il Witte però (43) fa osservare che gli esperimenti di Mikaelis e Blum non corrispondono bene ad un'endocardite tubercolare primitiva perchè una grave lesione traumatica delle valvole cardiache determina depositi trombotici sulle parti denudate dell'endocardio e quindi è naturale che i bacilli, iniettati nel sangue, si fermino sui trombi. Sulla spiegazione della genesi dell'endocardite tubercolare umana e sulla sua relazione con i trombi valvolari, anche questi esperimenti, secondo il Witte, sono da farsi valere con grande riserva.

L'anno successivo Aguerre (44) notava la presenza di qualche bacillo tubercolare in un processo endocarditico, mentre l'Harbitz (45) affermava di non avere riscontrato germi specifici nei 9 casi di endocarditi, osservate in tubercolotici. Le culture in 8 casi rimasero sterili e solo una volta nei preparati si notò uno sviluppo di bacilli tubercolari, che non fu possibile riconoscere nei tagli di nessuna valvola.

Dopo queste ricerche quindi è molto dubbio se i bacilli tubercolari siano stati veramente la causa delle flogosi endocardiche. Harbitz intanto ammetteva la possibilità che quei depositi trombotici e la proliferazione del connettivo sulle valvole potessero considerarsi come conseguenza di una influenza chimica per il ricambio materiale alterato.

L'ipotesi del resto che in questi casi di endocarditi acute, asettiche, almeno in apparenza, si trattasse di lesioni tossiche, di flogosi tubercoliniche, era stata vagamente emessa, ma non provata dal Teissier.

Questa teoria paratubercolare delle flogosi endocardiche si appoggia sopra due argomenti principali: l'assenza nelle lesioni di bacilli specifici, l'assenza di specifiche formazioni istologiche. Essa però non costituisce che una semplice ipotesi. Teissier, infatti, non aveva mai potuto, con l'iniezione endovenosa della tubercolina negli animali, provocare lesioni endocarditiche.

Dopo il Tarozzi (46), che sosteneva la specificità delle lesioni endocardiche riscontrate in una tubercolotica, il Braillon (47) nel 1903 ricordava un caso di apparente endocardite tubercolare primitiva in un individuo, in cui in vivo si era già potuto determinare la presenza dei bacilli tubercolari nel sangue e quindi fare la diagnosi di endocardite specifica.

L'osservazione di un'affezione simile veniva lo stesso anno pubblicata da Vaquez (48), mentre Barbier (49) inoculava alle cavie noduli endocarditici di individui tubercolosi, ottenendo risultati positivi per la specificità dell'affezione. Ferraud (50) intanto osservava un'endocardite specifica in seguito a tubercolosi della milza, con presenza di bacilli di Koch nel sangue, senza tubercolosi polmonare, mentre il Thorel (51) negava l'esistenza di questa forma morbosa con la pubblicazione del suo lavoro, nel quale egli sostiene che la maggior parte dei casi pubblicati debbano considerarsi non come un vero processo endocarditico specifico, ma come forme di « trombosi valvolare » con bacilli di Koch impigliati nei trombi.

L'anno successivo Jousset (52) studiava le bacillemie tubercolari, ottenute con l'iniezione dei germi specifici nel sangue, studi che ricordavano le esperienze semplici e precise di Nocard (53), confermate da Mac Fadyeau (54).

Una notevole quantità di bacilli di Koch venivano nel 1904 constatati anche da Lorteil, Jacob, Sabareanu (55) nell'endocardite di una valvola mitralica, completamente fibrosa, calcificata, spessa un centimetro. Anche in questo caso i germi erano stati la causa di tali alterazioni o vi erano giunti secondariamente?

Lo stesso anno Bernard e Salomon (56) riprendevano lo studio sperimentale dell'endocardite tubercolare, trascurato dopo le esperienze di Mikaelis e Blum. Essi, senza traumi sulle valvole cardiache, affermarono di essere riusciti a determinare lesioni tubercolari sull'endocardio dei conigli, iniettando direttamente nel ventricolo sinistro 2 cmc. di una emulsione di bacilli di Koch virulenti.

Lesioni dello stesso genere determinarono in un cane, al quale fu iniettata una emulsione di bacilli di Koch nella carotide, dopo la legatura di un uretere fatta sei giorni prima dell'iniezione. Quest'animale sacrificato 59 giorni

dopo l'operazione, presentava granulazioni nettamente specifiche, disseminate sulla faccia interna del ventricolo sinistro, dell'orecchietta sinistra, dell'aorta e sulla faccia ventricolare delle valvole aortiche. Risultato negativo ottennero in un altro cane operato nello stesso modo.

Gli autori perciò ritengono che si possa produrre sperimentalmente la tubercolosi dell'endocardio, senza traumi sulle valvole, sia per iniezione diretta del bacillo specifico nel cuore, sia per l'iniezione carotidea dopo la soppressione funzionale di un rene.

Nello stesso anno Braillon (57) distingueva due forme di endocarditi tubercolari: la granulosa e la caseosa, tra cui frequente anche la forma infiammatoria. La prima era stata ammessa da Wagner, Lancereaux, Letulle, Thiry (58); la seconda, considerata da Perroud, Weigert (59), Fraentzel (60), Heller, Brash, era negata da Potain, Landouzy (61), Bouchard (62), Hutinel, Charrin, Roger, i quali dichiaravano di non averla mai osservata.

Nel 1905 il De Vecchi (63), criticando le esperienze di Mikaelis e Blum, intraprese lo studio sperimentale dell'endocardite tubercolare, per sostenere l'origine tossica anche di questa forma di flogosi endocardica.

Egli cominciò con il ripetere le esperienze di Mikaelis e Blum, di cui confermò i risultati. Quindi produsse una tubercolosi locale oculare nei conigli e ad inoltrato sviluppo dei noduli iridei (39-52 giorni dopo l'inoculazione) ritenendo di non avere in circolo una grande quantità di germi, ledeva le valvole cardiache o con la sondatura della carotide o con l'inoculazione in circolo di polvere di carbone. Su sette conigli così trattati e sacrificati dopo 3-4-7-11 giorni dal trauma endocardico, quattro presentavano lesioni dell'endocardio con caratteri simili a quelli ottenuti con l'inoculazione in circolo di culture virulente.

L'esame microscopico delle lesioni provocate rilevava fenomeni necrotici, infiammatori e reattivi. Non riscontrò mai alterazioni specifiche del processo tubercolare. L'esame batteriologico, che aveva fatto rilevare qualche scarso bacillo tubercolare nelle parti superficiali delle deposizioni fibrinose solo quando i germi erano stati inoculati nel sangue, non gli fece riconoscere alcun bacillo, nonostante l'identità delle lesioni istologiche, quando la tubercolosi si era sviluppata nel globo oculare e vi era rimasta localizzata o si era diffusa a tutto l'organismo.

Il De Vecchi considera queste forme di endocardite tubercolare sperimentale come forme tossiche riserbandosi però una dimostrazione assoluta di questa ipotesi solo quando, « conosciuti meglio i veleni tubercolari nelle loro proprietà chimiche e biologiche, fosse possibile riprodurre l'endocardite con l'inoculazione dei prodotti tossici del bacillo di Koch, associata al trauma endocardico ».

Nel 1906 comparirono i lavori di Sorgo e Suess (64), Schultze (65), Gaul-

tier (66). Questi riteneva che nei tubercolosi l'endocardite possa aversi come infezione batterica o essere determinata dalle tossine. Le diverse forme, secondo l'autore, hanno importanza sia dal punto di vista anatomo-patologico, che clinico.

Recentemente il Banti (67) vede dubbia l'esistenza d'una endocardite, caratterizzata dalla presenza di tubercoli nell'endocardio; ritiene invece probabile che i bacilli tubercolari, fissandosi sull'endocardio, possano cagionare una endocardite comune con proliferazione più o meno attiva delle cellule del tessuto.

***

Da quanto è stato sommariamente detto risulta chiaramente la grande diversità delle opinioni dei varî autori intorno all'esistenza di un'endocardite, determinata dal bacillo di Koch.

Ammessa da alcuni, recisamente smentita da altri, è stata messa in dubbio nella sua specificità dai più ed attribuita ai comuni germi patogeni o considerata come trombosi valvolare marantica con bacilli specifici, accidentalmente depositativi.

Considerata l'importanza dell'argomento, mi sono voluto convincere con le seguenti ricerche se fosse possibile ammettere sperimentalmente un'origine tossica o batterica specifica per le endocarditi che si presentano nell'infezione tubercolare.

### Gruppo I.

Inoculazione dei bacilli tubercolari nella camera anteriore dell'occhio dei conigli. Irritazione chimica e meccanica dell'endocardio.

*Conigli A, B, C, D, E, F.*

16 marzo 1907. — Inietto nella camera anteriore dell'occhio degli animali circa $^1/_4$ di cmc. di emulsione in brodo di una cultura pura di bacilli tubercolari, ottenuta dall'Istituto di Krahl.

18 marzo 1907. — Uno dei conigli muore indipendentemente dall'atto operativo.

Dal 2 aprile 1907 comincio a notare sull'iride degli animali dei noduli disseminati, irregolarmente piccoli, miliari o submiliari, a contorni netti, grigi, grigio-rossi o grigio-giallicci (tubercoli miliari).

30 aprile 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei conigli rispettivamente un ctgr. di nitrato di argento, diluito in un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, in cui era in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata (riscaldamento a 140°).

Uno degli animali muore poco dopo l'iniezione ed all'autopsia non rilevo alcuna lesione endocardica. Per l'esame microscopico, in questo come nei casi successivi, fisso i pezzi in alcool assoluto, l'includo in paraffina, coloro le sezioni, con l'ematossilina di Ehrlich e l'eosina, con i metodi di Gram, Löffler, Ziel.

All'esame istologico confermo il reperto macroscopico.

4 maggio 1907. — Trovo morti due conigli. Nessuna lesione flogistica macro o microscopica a carico dell' endocardio.

8 maggio 1907. — Ripeto agli animali rimasti l'iniezione endovenosa come precedentemente.

13 maggio 1907. — Muore un'altro coniglio. Nulla macroscopicamente a carico dell'endocardio parietale e valvolare. Microscopicamente si conferma l'integrità del tessuto endocardico.

24 maggio 1907. — Uccido l'animale rimasto e non osservo alla sezione del cuore alcuna lesione flogistica macro o microscopica dell'endocardio.

*Conigli M, N, O, P, Q, R, S, T.*

8 maggio 1907. — Inietto nella camera anteriore di uno o di entrambi gli occhi degli animali circa $^1/_4$ di cmc. di emulsione in brodo di una cultura pura di bacilli tubercolari, sviluppatisi su agar.

Due conigli muoiono pochi giorni dopo l'inoculazione.

25 maggio 1907. — Comincio a notare sulla membrana iridea degli animali la presenza di piccoli e numerosi tubercoli miliari, irregolarmente sparsi.

10 giugno 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei conigli un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione un centgr. di nitrato di argento e in sospensione della polvere di carbone, sicuramente sterile (calore secco a 140°).

18 giugno 1907. — Muoiono due conigli. In essi non rilevo alcuna lesione flogistica macro e microscopicamente apprezzabile dell'endocardio parietale o valvolare.

Agli altri ripeto l'iniezione endovenosa, come precedentemente.

22 giugno 1907. — Muore un coniglio che presenta in vicinanza del margine libero della mitrale dei piccolissimi noduli, rosso-chiari.

L'esame istologico dimostra la mancanza assoluta di lesioni flogistiche sulle valvole cardiache e la costituzione dei noduli da tessuto valvolare, perfettamonte normale.

26 giugno 1907. — Uccido un coniglio, che non presenta lesioni endocardiche macro o microscopiche.

30 giugno 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa come precedentemente, ma con due centgr. di nitrato di argento.

Un coniglio muore poco dopo l'inoculazione ed alla sezione del cuore non si presentano lesioni endocardiche apprezzabili. Anche in questo caso l'esame istologico conferma lo stato sano dell'endocardio parietale e valvolare.

Uccido due giorni dopo l'altro animale ed alla autopsia riconosco sulla mitrale dei piccoli noduli, analoghi a quelli precedentemente riscontrati.

Anche in questo caso l'esame istologico dimostra la loro costituzione di tessuto valvolare perfettamente ed indiscutibilmente normale, senza traccia alcuna di lesioni flogistiche acute o croniche.

## Gruppo II.

Iniezioni endovenose di bacilli di Koch e polvere di carbone sterile.

*Conigli G, H, I, L, U, V, Y, Z.*

12 aprile 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio degli 8 animali circa un cmc. di emulsione in brodo di una cultura pura di bacilli tubercolari, sviluppatisi su agar, e contenente in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata (riscaldamento a 140°).

Gli animali muoiono dal 12° al 34° giorno.

Mi è possibile constatare nel maggior numero di essi una tubercolosi miliare generalizzata nei vari organi. Non osservo in nessun caso alterazioni flogistiche macro o microscopiche a carico dell'endocardio parietale o valvolare.

Riassumendo quindi i risultati delle mie esperienze, credo di poter concludere:

1° di dovere dissentire dall'opinione espressa dai precedenti sperimentatori in base ai risultati positivi da loro ottenuti non avendo io mai osservato dei veri fatti endocarditici in seguito alla inoculazione dei bacilli tubercolari nella camera anteriore dell'occhio dei conigli e alla successiva irritazione dell'endocardio chimica e meccanica ad un tempo. Solo in qualche caso ho notato, specialmente in vicinanza del margine libero della mitrale, la presenza di piccoli noduli analoghi macro- e microscopicamente a quelli riscontrati precedentemente in altri conigli, iniettati con tossine batteriche in circolo (68), noduli che non possono avere alcun significato patologico, sia per la loro costituzione istologica, sia per la loro presenza anche in conigli normali;

2° di non essere riuscito neanche con la iniezione endovenosa dei bacilli tubercolari virulenti insieme con polvere di carbone precedentemente sterilizzata a determinare delle alterazioni indubbiamente flogistiche dell'endocardio parietale o valvolare;

3° di ritenere quindi conveniente stabilire delle riserve sull'esistenza dell'endocardite specifica nella pura infezione tubercolare.

Grande appoggio poi forniscono al risultato negativo dei miei esperimenti, sia la personale esperienza del mio Ill.mo Maestro prof. Marchiafava, che in lunghi anni di osservazioni non è mai riuscito a riconoscere delle flogosi specifiche dell'endocardio in soggetti tubercolosi, sia l'indagine sperimentale del Teissier, che nè con l'inoculazione in circolo dei bacilli tubercolari, nè con quella della colinera,tub ripetuta ogni quattro giorni, riuscì mai ad ottenere nei conigli delle lesioni endocardiche flogistiche specifiche. E se obiezioni si possono muovere alle ricerche sperimentali del Teissier, che non ledeva meccanicamente o chimicamente l'endocardio, diminuendone la resistenza, ai risultati negativi delle mie esperienze io non credo possa farsi simile appunto.

Roma, febbraio 1908.

---

*NB.* Per deficenza di spazio dobbiamo rinunziare alla Bibliografia. Figurerà negli estratti.

---

FINE DEL VOL. XV — *Sezione medica.*



Tip. Nazionale di G. Bertero e C.
(44)

L. Pozzi, resp.